

TARTU ÜLIKOOL

LOODUS- JA TEHNOLOOGIATEADUSKOND

Keemia instituut

**LAHUSTUVUS JA REAKTSIOONIVÕIME  
VESI-ORGAANILISTES SOLVENTSEGUDES**

Morten Vaalma

Magistritöö (30 EAP)

Juhendaja: Siim Salmar, PhD

Kaitsmisele lubatud .....

Juhendaja .....

*allkiri, kuupäev*

**TARTU 2015**

## Sisukord

1. Kasutatud lühendid.....	3
2. Sissejuhatus .....	4
3. Kirjanduse ülevaade .....	5
3.1 Teoreetiline taust .....	5
3.2 Vee määrav roll reaktsioonivõimele vesi-orgaanilistes segudes .....	6
3.3 Mudelreaktsiooni valik .....	8
3.4 Molekulaardünaamilised simulatsioonid vesi-orgaanilistes segudes .....	9
4. Eksperimentaalne osa .....	11
4.1 Reaktiivid ja solvendid .....	11
4.2 Kineetilised mõõtmised .....	11
4.3 Lahustuvuse mõõtmised .....	12
4.4 MD arvutisimulatsioonid .....	12
4.5 LFER analüüsid .....	14
5. Tulemused ja arutelu .....	15
5.1 Eksperimentaalsete andmete analüüs .....	15
5.2 Reaktsioonivõime ja lahustuvuse sarnasusanalüüs.....	17
5.3 Solvatatsiooniefektide arvutimodelleerimine vesi-atsetonitril segudes .....	20
5.4 MD simulatsioonide tulemuste võrdlemine eksperimentaalsete andmetega .....	23
6. Kokkuvõte .....	27
7. Summary .....	28
Kasutatud kirjanduse loetelu .....	29
Lisad .....	34

## 1. Kasutatud lühendid

- LFER – *Linear Free Energy Relationship* – vabaenergia lineaarne sõltuvus
- *t*-BuCl – *2-chloro-2-methyl propane* – 2-kloro-2-metüülpropan
- 4-MPDCA – *4-methoxyphenyl-2,2-dichloroacetate* – 4-metoksüfenüül-2,2-dikloroatsetaat
- 4-MP – *4-methoxyphenol* – 4-metoksüfenool
- DMSO – *dimethyl sulfoxide* – dimetüülsulfoksiid
- MD – *molecular dynamics* – molekulaardünaamika
- TFE – *2,2,2-trifluoroethanol* – 2,2,2-trifluoroetanool
- HFIP – *hexafluoro-2-isoprpanol* – heksafluoroisopropanool
- EtOH – *ethanol* – etanool
- MeCN – *acetonitrile* – atsetonitriil
- RDF – *radial distribution function* – radiaalne jaotusfunktsioon
- CN – *coordination number* – koordinatsiooni arv
- UV-Vis – *ultraviolet-visible spectroscopy* – ultraviolet-nähtava ala spektroskoopia
- EtOAc – *ethyl acetate* – etüülatsetaat

## 2. Sissejuhatus

Vesi-orgaanilised solventsegud on leidnud laialdast kasutust nii tööstuslikes rakendustes kui ka laboris. Seetõttu on selliste reaktsioonikeskkondade mõju orgaaniliste ühendite reaktiivsusele suure tähelepanu all. Kuigi puhaste solventide ja puhta vee mõju reaktsioonivõimele on tänaseks piisavalt lahti mõtestatud, on arusaam vesi-orgaaniliste solventsegude mõjust siiani puudulik. Vesi-orgaanilised solventsegud on oma olemuselt väga keerulised mikroheterogeensed süsteemid, kuna neis eksisteerivad vesiniksidemete struktuur, hüdrofoobsed interaktsioonid ja solutide eelissolvatatsioon, mis kõik mõjutavad keemiliste protsesside kiirust ja tasakaalu.

Meie töögrupis on kokku kogutud kõik kirjandusest leitud kineetika andmed erinevate reaktsioonide kohta erinevates vesi-orgaanilistes segudes. Neid andmeid on kvantitatiivselt analüüsitud lineaarse vabaenergia sõltuvuse (LFER) põhimõttel kasutades standardprotsessi 2-kloro-2-metüülpropani solvolüüsi kiiruskonstante samades vesi-orgaanilistes segudes. Leiti, et lineaarsed sõltuvused kehtisid kõikidel juhtudel erinevate solventsegude korral ja laias kaassolvendi kontsentratsioonide vahemikus. Selgus, et solvendi mõju oli peaaegu sõltumatu reaktsiooni ja kaaslahusti tüübist, seega peaksid need efektid olema määratud sarnaste reaktsioonikeskkonnale iseloomulike omadustega.

Käesoleva magistritöö raames sooviti solvendiefektide uurimiseks esmakordselt laiendada eelmainitud LFER analüüsi vesi-orgaanilistes segudes toimuvatele tasakaalulistele protsessidele. Seetõttu viidi antud töös esmakordselt läbi LFER analüüs võrdlemaks lahustuvuse tasakaale reaktsioonivõimega samades vesi-orgaanilistes segudes, kasutades võrdlusprotsessina pH-st sõltumatu 4-metoksüfennüül-2,2-dikloroatsetaadi (4-MPDCA) hüdrolüüsi.

Antud töö raames määrati 4-MPDCA hüdrolüüsi eksperimentaalsed kiiruskonstandid erinevates vesi-orgaanilistes segudes laias kaassolvendi kontsentratsioonide vahemikus. LFER analüüsi jaoks kasutati valdavalt kirjandusest leitud eksperimentaalseid lahustuvuse andmeid, kuid antud töös mõõdeti lisaks naftaleeni lahustuvused vesi-1,4-dioksaan solventsegudes.

Molekulaardünaamilised (MD) simulatsioonid teostati kahele erinevale protsessile nagu lahustuvus ja reaktsioonivõime vesi-atsetonitriil (MeCN) segudes, kasutades mudelsubstraadina vastavalt etüülatsetaati ja naftaleeni, seletamaks solvendi- ja sarnasusnähtusi vesi-orgaanilistes segudes molekulaarsel tasandil.

### 3. Kirjanduse ülevaade

#### 3.1 Teoreetiline taust

Vesi-orgaanilised solventsegud on leidnud laialdast kasutust juba pikka aega, kuid on tõusnud erilise tähelepanu alla nii teoreetilistes kui rakenduslikes uuringutes just viimastel aastakümnetel [1-10]. Sellele on eelkõige kaasa aidanud vee kui keskkonnasõbraliku ja kättesaadava solvendi laialdasema kasutuselevõtu soov. Samas orgaanilise kaassolvendi lisamine veele on enim levinud meetod mittepolaarsete reagentide lahustuvuse parandamiseks, mis on andnud võimaluse oluliselt laiendada vesikeskkonnas läbiviidavate reaktsioonide arvu [1-11].

Puhaste orgaaniliste solventide ja ka vee omadustest reaktsioonikeskkonnana on juba pikka aega olnud väga hea arusaam [11]. Samas ei ole puhtaid solvente kirjeldavad seaduspärasused vesi-orgaanilistele solventsegudele, mis on oma olemuselt märksa keerukamad, otseselt ülekantavad ning siiani pole ühest ja põhjalikku arusaama solvendi toimest reaktsioonivõimele nendes segudes.

Vaatleme järgnevalt, miks on vesi-orgaanilised segasolvendid jäänud teadlastele siiani väga mõistatuslikuks.

Esiteks, tänu vesiniksidemete moodustamise võimele on vesi mikrotasandil väga struktureeritud [11]. Kuna vesi püüab säilitada oma vesiniksidemete võrgustikku, ei kao mikrotasandi struktureeritus ka orgaanilise veeslahustuva kaassolvendi lisamisel. Struktureeritus on veelgi keerulisem, kui lisatav kaassolvent on võimeline andma vesiniksidemeid ja osalema vesiniksidemete struktuuris. Kuigi mikroheterogeensuse olemasolule on viidatud juba varasemates uuringutes, mis käsitlevad kahekomponentsete segude omadusi lähtudes termodünaamilistest parameetritest nagu molaarsed osarõhud või segunemisentalpia (ülevaade [4]), on alles viimasel kahekümnel erinevaid kaasaegseid füüsikalisi meetodeid kasutades [4,12-16] saanud võimalikuks selliste solventsegude mikrostruktuuri uurimine. Madalnurga neutronhajutus tehnikad [4,12,16] ja erinevad spektroskoopia meetodid [13-15] on näidanud, et tegemist on dünaamiliselt muutuva süsteemiga, kus segasolvendi struktureeritus teeb läbi suured mittelineaarsed muutused liikudes puhtast veest puhtasse orgaanilisse solvendi. Viimastel aastatel on kasutatavate meetodite hulka lisandunud molekulaardünaamilised (MD) arvutisimulatsioonid, mis võimaldavad uurida binaarseid solventsegusid lisaks mesotasemele ka mikrotasemel [4].

Teiseks tulevad vee olemasolust tingituna nendes segudes mängu iseloomulikud hüdfoobsed interaktsioonid, mis annavad oma panuse mikrotasandi faasialdusele.

Orgaanilise solvendi molekulid üritavad viia puutepinna vee molekulidega võimalikult väikseks, seega agregeeruvad mittepolaarsed molekulid või nende mittepolaarsed osad nii, et moodustuvad vee- ja orgaanikarikkad klastrid. Pole kahtlust, et hüdrofoobsed vastastikmõjud on määrava tähtsusega arvukates, sealhulgas *in vivo* toimuvates keemilistes protsessides,. Hüdrofoobsed vastastikmõjud põhjustavad nii lipiidide agregatsiooni biembraanides, ensüüm-substraat interaktsioone kui ka kineetilisi solvendiefekte [3,6,7].

Kolmandaks, vesi-kaassolvent süsteemid muutuvad veelgi keerukamaks, kui segule lisada mingi kolmas komponent – soluut. Ka väga väikese soluudi kontsentratsiooni korral võivad toimuda olulised ümberkorraldused solventsegu struktuuris [17-19]. Siin tuleb esile nähtus, mida nimetatakse eelissolvatatsiooniks - soluudi lähiümbruses on solvendi koostis märgatavalt erinev kogulahuse koostisest [3,20]. Näiteks mittepolaarse soluudi viimisel vesi-orgaanilisse solventsegu moodustub soluudi ümber veest vähem polaarse orgaanilise solvendi molekulide poolest rikkam solvaatkate.

Pole kahtlustki, et kõik eelpool nimetatud faktorid mõjutavad oluliselt reaktsioonide kiirust ja tasakaale vesi-orgaanilistes segasolventides.

### **3.2 Vee määrav roll reaktsioonivõimele vesi-orgaanilistes segudes**

Juba pikka aega on uurijate tähelepanu köitnud erinevad reaktsioonivõime aspektid vesi-orgaanilistes segudes [6-9,20,21]. Segasolventide toimet orgaaniliste ühendite reaktsioonivõimele on proovitud analüüsida kasutades erinevaid lähenemisi, sealhulgas empiirilisi multiparameetrilisi korrelatsioonvõrrandeid [22] ja soluudi solventkihis solventvahetuse protsesside modelleerimist [3,20-26]. Alates Engbertsi ja Blandameri grupi teedrajavast tööst [6] on ilmunud terve rida uurimusi, kus on kvantitatiivselt interpreteeritud kaassolvendi mõju reaktsiooni kiirusele, kuid seda ainult veerikkas keskkonnas kaassolvendi mõnel moolprotsendil [7,9,10,27]. Siiski ei ole need uuringud veel viinud vesi-orgaanilistes lahustites esinevate lahustiefektide täieliku mõistmiseni.

Meie töögrupp on alles hiljuti andnud oma panuse solvendiefektide uurimisse kasutades lineaarse vabaenergia sõltuvuse (LFER) põhimõtet mittetraditsioonilisel viisil [28,29]. Vastavalt LFER põhimõttele vihjab kahe erineva protsessi vabaenergia väärtuste lineaarne sõltuvus mingisugustele sarnastele molekulaarsetele vastastikmõjudele nendes protsessides [30,31]. Sellist situatsiooni võib esitada järgneva võrrandina:

$$\Delta G = a \cdot \Delta G_{st} + b, \quad (1)$$

kus uuritava protsessi vabaenergia muut ( $\Delta G$ ) on lineaarselt seotud standardprotsessi vabaenergia muuduga ( $\Delta G_{st}$ ). Koefitsient  $a$  iseloomustab uuritava protsessi ja

standardprotsessi vahelist sarnasust [30]. Praktelistel kaalutlustel kasutatakse vabaenergia asemel logaritmilisi reaktsiooni kiirus- või tasakaalukonstante, andes järgnevad võrrandid:

$$\log k = C_s \log k_{st} + b \quad (2)$$

$$\log K = C_s \log K_{st} + b \quad (3)$$

kus  $C_s$  on protsesside sarnasustegur ja  $k_{st}$  ( $K_{st}$ ) ning  $k$  ( $K$ ) on vastavalt standardreaktsiooni ja uuritava reaktsiooni vabaenergiaga seotud kineetilised parameetrid (tasakaalukonstandid). Traditsiooniliselt on reaktsioonivõime andmete korrelatsioonidest saadud vabaenergia sõltuvustest leitud selliseid substraatide struktuuri parameetreid nagu induktiivsus, steerilisus ja teisi asendajate konstante [32].

Meie oleme otseselt kombineerinud väga erinevate reaktsioonide kiiruskonstante standardprotsessiks valitud 2-kloro-2-metüülpropan (*t*-BuCl) solvolüüsi kiiruskonstantidega, kuid täpselt samadel vesi-orgaaniliste segude koostistel [28,29]. See tähendab, et me ei vaatle otseselt kaassolvendi mõju, kuna segu koostis on sama mõlemal protsessil, vaid seda, kuidas muutub erinevate substraatide solvatatsioon solventsegu koostise üleminekul ühest vesi-orgaanilise solvendi koostiselt teise.

Oleme eelmainitud töödes [28,29] kokku kogunud kõik kirjanduses kättesaadavad kineetilised andmed erinevate reaktsioonide kohta vesi-orgaanilistes solventsegudes. Saadud andmebaasi kasutasime võrdluses *t*-BuCl solvolüüsi kineetiliste andmetega samades solventsegudes kasutades võrrandit (2). Leitud lineaarsete sõltuvuste funktsioonide tõusudest, mis määrati väga laias kaassolvendi kontsentratsioonide vahemikus, leidsime 161 sarnasuskoefitsienti  $C_s$ . Saadud andmete analüüsist nähtus üllatav kuid määrav tulemus, mis viitab solvendiefektide sarnasele olemusele kõikides solventsegudes väga laias kaassolvendi kontsentratsioonide vahemikus [28,29].

Eelnevast järeldasime, et leitud solvendiefektid võivad olla seotud vee spetsiifiliste solvateerivate omadustega, mis määravad reaktsioonivõime isegi vee märkimisväärse lahjendamisel orgaanilise kaassolvendiga. Seda järeldust toetas samuti lineaarne sõltuvus erinevat tüüpi reaktsioonidele leitud sarnasustegurite  $C_s$  ja vastavate reageerivate ühendite hüdfoobsuse parameetrite (logaritmilised jaotuskoefitsiendid,  $\log P$ ) vahel [29].

Nendest tulemustest koorus välja mõte: vaadelda, kas selline sarnasusnähtus võib töötada ka teistsuguste protsesside korral nagu näiteks tasakaalud, mis esinevad vesi-orgaanilistes solventsegudes. LFER analüüsiks tundub tasakaalulise protsessina ideaalselt sobivat orgaaniliste ühendite lahustuvus vesi-orgaanilistes segudes. Formaalselt annab soluudi lahustamine küllastunud lahuse, mida võib pidada tasakaaluks tahke faasi ja solvendi ning lahja küllastunud lahuse vahel. Tahke faasi energia on solvendist sõltumatu ja seega liikudes

ühelst solventsegust teise peaks lahustuvuse muutus tulenema lahustunud ühendi Gibbsi vabaenergia muutusest lahuse faasis [33].

Seega, et vaadata sarnasust lahustuvuste ja reaktsioonivõime vahel, peaks kehtima järgnev sõltuvus:

$$\ln x_3 = C_s \ln k_{st} + b, \quad (4)$$

kus  $x_3$  on soluudi moolimurd lahuses ning  $k_{st}$  on standardreaktsiooni kiiruskonstant samas solventsegus. Kusjuures võrrand (4) kehtib ainult siis, kui  $x_3$  on piisavalt väike, et soluut-soluut vastastikmõju oleks tühine. See nõue on aga vesi-orgaaniliste segude korral täidetud madala polaarsusega ühendite korral.

Kuigi kirjanduses leidub andmeid vähepolaarsete substraatide lahustuvuse kohta vesi-orgaanilistes solventsegudes suhteliselt vähe, on Connors *et al.* siiski viinud läbi naftaleeni ja 4-nitroaniliini lahustuvuse süstemaatilised mõõtmised erinevates alkoholide, MeCN, atsetooni ja DMSO segudes veega [34,35].

Antud magistritöö raames kasutamegi neid lahustuvusi vesi-orgaanilistes segudes teostamaks sarnasusanalüüsi võrdluses reaktsiooni võimega vastavalt võrrandile (4). Meile teadaolevate andmete põhjal on käesolevas töös esmakordselt kõrvutatud omavahel LFER põhimõttel kineetika andmed ja lahustuvuse tasakaalud samades solventsegudes.

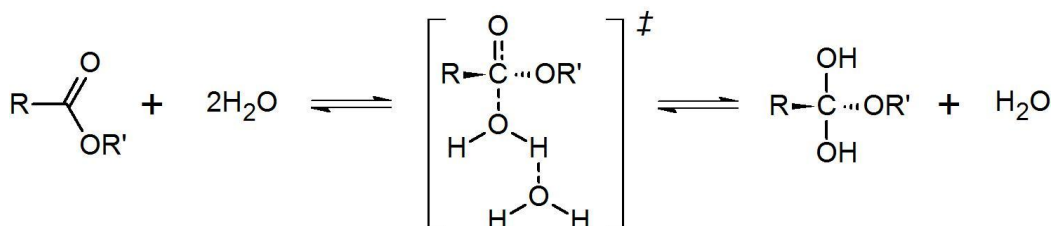
### 3.3 Mudelreaktsiooni valik

Meie töögrupi varasemates töodes on LFER analüüsides kasutatud võrdlusreaktsioonina *t*-BuCl solvolüüsi kineetika andmeid [28,29]. Mitmete erinevat tüüpi kineetiliste reaktsioonide kiiruskonstantide kõrvutamisel *t*-BuCl solvolüüsi kiiruskonstantidega saadi head lineaarsed sõltuvused kõikides vaadeldud vesi-orgaanilistes solventsegudes, kuid peamiselt ainult segude veerikkas alas. Lisaks selgus kahe erineva solvatatsioonimustri olemasolu – üks substraatidele, mis sarnanevad *t*-BuCl-iga ja teine substraatidele, mis sarnanevad estritega [29].

Kuigi estrite hüdrolüüsi kineetikat vesi-orgaanilistes solventsegudes on mõõdetud suhteliselt palju, siis on kirjanduses märksa rohkem saadaval kineetilisi andmeid alus- ja happekatalüütilise hüdrolüüsi kohta kui pH-st sõltumatu hüdrolüüsi kohta [29]. On leitud, et pH-st sõltumatu hüdrolüüs omab eeliseid solvendiefektide uurimisel vesi-orgaanilistes segudes, kuna mehhanistlikult on see lihtsam võrreldes alus- ja happekatalüütilistega, mis lihtsustab tulemuste interpreteerimist [6]. Estri happe- ja aluskatalüütilise hüdrolüüsi kiirused sõltuvad lahuse pH-st, samas kaassolvendi lisandid mõjutavad nii pH-d kui ka selle täpset määramist. Seetõttu on mõistlik mõõta estrite hüdrolüüsi kineetikat alas, kus reaktsiooni kiiruskonstant ei sõltu lahuse pH väikestest kõikumistest.



Estrite pH-st sõltumatu hüdrolüüs toimub läbi vee-katalüüsitud nukleofiilse vee rünnaku, mille kiirust limiteeriv etapp on toodud Skeemil 1 [10,36-38].



**Skeem 1.** Estri pH-st sõltumatu hüdrolüüsi kiirust limiteeriv etapp, mis viib tetraeedrilise vaheühendi tekkeni

Reaktsiooni käigus moodustub esmalt neutraalne tetraeedriline vaheühend [38]. Kvantarvutused näitavad, et vaheühendi energia on lähteainetega võrreldes suhteliselt kõrge [39], seega võib vastavalt Hammondi printsiibile oodata produktisarnast siirdeolekut. Kui eeldada, et reaktsiooni lähteainete ja neutraalse tetraeedrilise vaheühendi solvatatsioonid on sarnased, ei tohiks solvatatsioon oluliselt muutuda kiirust limiteeriva sammu vältel. Kirjanduses on toodud mitmeid näiteid sarnastest reaktsioonidest, kus lähteainete ja vaheühendi solvatatsioon teineteisest oluliselt ei erine [40]. Seega, nähtavaid solvendiefekte hüdrolüüsi reaktsioonil võib vaadelda kui interaktsioone reagenti ja reaktsioonikeskkonna vahel.

Engbertsi töögrupp on kasutanud 4-metoksüfenüül-2,2-dikloroatsetaadi (4-MPDCA) pH-st sõltumatu hüdrolüüsi kineetika andmeid hüdrofoobsete interaktsioonide kvantitatiivsel kirjeldamisel vesi-alkohol segudes [6,9] kuid vaid väga väikestel kaassolvendi hulkadel. El Seoudi uurimisgrupp on mõõtnud 4-nitrofenüülheptafluorobutüraadi, 4-nitrofenüülklorodormiaadi ja bis (2,4-dinitrofenüül) karbonaadi neutraalse hüdrolüüsi kineetikat, kuid ainult vesi- MeCN segudes [8].

Käesolevas töös valisime mudelreaktsiooniks 4-MPDCA pH-st sõltumatu hüdrolüüsi [6,9].

### 3.4 Molekulaardünaamilised simulatsioonid vesi-orgaanilistes segudes

LFER analüüsid ei saa näidata detailselt sarnasusnähtuse olemust või selle molekulaarseid mehhanisme. Seepärast, et paremini selgitada sarnasusnähtust vesi-orgaanilistes segudes, tuleb vaadelda lahustunud ainete solvatsiooni muutusi molekulaarsel tasandil. Solvatatsiooni paremaks mõistmiseks on lisaks instrumentaalanalüüsi meetoditele kasulik rakendada arvutuskeemia meetodeid, näiteks MD simulatsioone, mille abil on võimalik kirjeldada substraatide ümber toimuvat molekulaarsel tasandil.

MD simulatsioonid on eriti viimastel aastatel leidnud laialdast kasutust erinevates keemia ja materjaliteaduse valdkondades. Tegemist on tavameetodiga näiteks bioloogiliste makromolekulide solvatatsiooni ja konformatsioonimuutuste uurimisel solventsegudes [41-43]. Materjaliteaduses on MD simulatsioonidel oluline osa uute materjalide modelleerimisel ja väljatöötamisel [44,45].

Soluutide solvatatsiooni solventsegudes on hakatud uurima alles viimastel aastatel. Näiteks Takamuku *et al.* on vaadelnud 1,4-pentadiooli solvatatsiooni vesi-EtOH, vesi-TFE ja vesi-HFIP segudes ning sidunud MD simulatsioonide tulemused kvalitatiivselt kaassolventide hüdfoobsuse ja füüsikaliste meetodite nagu tuumamagnetresonantsi ja infrapunaspektroskoopiaga (IP) abil iseloomustatud solventsegude struktuuriga [4]. Lisaks eelmainitutele on MD arvutisimulatsiooni rakendatud erinevate sahhariidide solvatatsiooni iseloomustamiseks vesi-MeCN segudes [46]. Nende tööde tulemustest on leitud, et MD simulatsioonid on parim meetod kirjeldamiseks soluutide solvatatsiooni molekulaarsel tasandil.

## 4. Eksperimentaalne osa

### 4.1 Reaktiivid ja solvendid

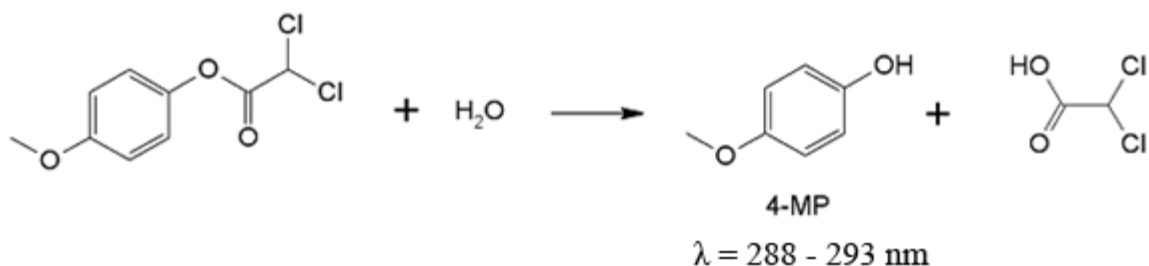
Lahustid MeOH, 1,4-dioksaan, MeCN ja DMSO osteti kataloogist Sigma-Aldrich® ning kasutati mõõtmistel ilma täiendava puhastuseta. EtOH osteti Moe piiritusetehasest ning kasutati samuti täiendava puhastuseta. Lahustuvuse uuringutel kasutatav naftaleen osteti kataloogist Sigma-Aldrich®, sulamistäpiks määrati 80,3°C 4-MPDCA valmistati kirjandusest leitud meetodil [47]. Sünteesiks vajalikud reagentid osteti kataloogist Sigma-Aldrich® ning kasutati saadud kujul.

### 4.2 Kineetilised mõõtmised

Kõik vesi-orgaanilised solventsegud valmistati kaalumise teel KERN EW420-3NM digitaalse kaaluga Millipore Milli-Q veest ja vastavast kaassolvendist 20 ml viaalidesse. Lahustele lisati pipetiga 3-5 tilka 1% HCl lahust, s.o. 0,06 - 0,09 g, et tagada pH-st sõltumatu hüdrolüüsi tingimused. Lisatud happetegurist varieeriti korduskatsetel, kuid reaktsiooni kiiruskonstandis muutusi ei tekkinud. Sellest järeldati, et reaktsiooni läbiviimine püsis pH-st sõltumatus alas.

Estri mõõteküveti viimiseks valmistati 4-MPDCA-st emalahus kaassolvendis, millest 3 µl süstiti mikrosüstlaga magnetsegajaga varustatud küvetis olevasse 3 ml reaktsioonisegusse. Küvetis hoiti Huber K6s-NR termostaadi abil temperatuuri vahemikus 25,0±0.05 °C. Estri kontsentratsioon mõõdetavates lahustes oli  $1,1 \cdot 10^{-4}$  –  $2,5 \cdot 10^{-4}$  olenevalt kaassolvendi hulgast solventsegus. Mõõtmiste vahel hoiti emalahust külmikus ning igal mõõtmispäeval valmistati uus emalahus. 4-MPDCA-d hoiti eksikaatoris 10-torrises vaakumis P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> kohal.

Skeemil 2 on toodud 4-MPDCA hüdrolüüsi reaktsioonivõrrand. 4-MP moodustumist mõõdeti ThermoScientificEvolution 160 UV-Vis spektromeetriga fenooli neeldumismaksimumil, milleks oli olenevalt solvendist 288-293 nm. Reaktsioonide pseudo-esimest järku kiiruskonstandid leiti moodustunud kõveratest Rudakovi diferentsiaalmeetodiga [48]. Reaktsiooni läbiviimise aeg sõltus suuresti kaassolvendi kontsentratsioonist, kuna reaktsiooni kiirus võib muutuda kaassolvendi lisamisel mitu suurusjärku. Kuigi Rudakovi meetod on olemuselt diferentsiaalmeetod ja võimaldab kiiruskonstante määrata ka vähem kui ühe poolestusaja jooksul, on meetodi täpsuse huvides suurem neelduvuse muut eelistatum. Seetõttu mõõdeti suuremate kaassolvendi kontsentratsiooni juures neelduvust tihti peale kuni 24 h. Veerikastes solventsegudes oli võimalik kiiruskonstant määrata juba vähem kui 1 h mõõtmise järel.



**Skeem 2.** 4-MPDCA pH-st sõltumatu hüdrolüüsi reaktsioonivõrrand

### 4.3 Lahustuvuse mõõtmised

Meie uurimisgrupis mõõdeti lisaks kirjandusest leitud andmetele juurde naftaleeni lahustuvus vesi-1,4-dioksaan segudes. Naftaleeni lahustuvuse määramiseks solventegudes kasutati kirjandusest leitud meetodit [34]. Vesi-1,4-dioksaan solventsegud valmistati kaalumise teel KERN EW420-3NM digitaalsel kaalul Millipore Milli-Q veest ja 1,4-dioksaanist. Kahekomponentsetele segudele lisati liias naftaleeni, et valmistada küllastunud lahused. Lahuseid segati magnetsegajaga toatemperatuuril suletud viaalides 24 h ning tasakaalustati seejärel 24 h Huber K6s-NR termostaadi abil temperatuuril  $25,0 \pm 0,05 \text{ }^{\circ}\text{C}$ . Iga küllastunud lahuse tihedus määrati kolmel korral 10 ml püknomeetriga.

Lahustuvuse määramiseks võeti küllastunud lahusest 0,2-1,0 ml proovid, mis lahustati MeOH-is, et viia naftaleeni kontsentratsioon UV-Vis spektromeetriga mõõdetavasse alasse. Spektromeetrilised mõõtmised viidi läbi ThermoScientificEvolution 160 UV-Vis spektrofotomeetriga temperatuuril  $25,0 \pm 0,05 \text{ }^{\circ}\text{C}$  ja kasutatavaks lainepikkuseks oli 275,5 nm ( $\epsilon = 5500 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{kg} \cdot \text{cm}^{-1}$ ).

### 4.4 MD arvutisimulatsioonid

MD arvutisimulatsioonid viidi läbi vesi-MeCN solventsegudes, kus oli lahustatud 10 molekuli kas etüülatsetaati või naftaleeni. Simulatsioonikastid sisaldasid kõikides simulatsioonides 2500 molekuli. Simulatsioonid viidi läbi GROMACSi programmi versioonidega 4.5.4 ja 4.6.5 [49] vastavalt Tartu Ülikooli Teadusarvutuste Keskuse Aurumasina klastris ja lokaalses simulatsiooni arvutis Lenovo ThinkCentre-Edge-72z.

Kõik simulatsioonid viidi läbi perioodiliste ääritingimustega (PBC) kuuprakkudes mõõtetega  $5,2 \times 5,2 \times 5,2 \text{ nm}$ . PBC tähendab, et simuleeritud süsteemist konstrueeritakse lõputult korduv tervik, kus kasti ühest servast väljuv molekul viiakse üle samasuguste parameetritega kasti vastasküljele. Molekulide geomeetrilised parameetrid, s.h. sidemepikkused, sidemenurgad, väändenurgad, aatomilaengud ja van der Waalsi parameetrid, arvutati OPLS jõuvälja abil. Aatomite liigse vaba liikumise piiramiseks kasutati LINCS algoritmi. Vee puhul kasutati kolmepunktilist SPC/E mudelit. Naftaleeni aatomite osalaengud

leiti Automated Topology Builder andmebaasist [50]. MeCN puhul kasutati kirjandusest leitud kuuepunktulist mudelit [51]. Newtoni liikumisvõrrandid integreeriti *leap-frog* integraatoriga ajasammuga 1 fs. Lennard-Jones interaktsioonide ulatus oli 10 Å. Kulonilisi kaugmõjusid korrigeeriti *particle mesh Ewald* (PME) meetodiga ja interaktsioonide ulatus oli samuti 10 Å. Termostaadina kasutati modifitseeritud Berendseni algoritmi ja rõhu jaoks kasutati Parrinello-Rahmani meetodit.

Simulatsioonide läbiviimisel viidi temperatuur sammhaaval 200 K pealt 450 K peale ning jahutati seejärel sammhaaval 300 K peale. Enne simulatsiooni algust viidi süsteemi energia miinimumi maksimaalselt  $2 \cdot 10^5$  sammuga. Simulatsioonid koosnesid igal temperatuuril kolmest sammust. Esimeses kahes sammus lasti süsteemil relakseeruda konstantsel temperatuuril ja ruumalal (NVT) ning seejärel konstantsel temperatuuril ja rõhul (NPT). Mõlema protsessi pikkuseks oli 0,5 ns sammuga 1 fs. Kolmandas sammus toimus MD simulatsioon pikkusega 2 ns ja sammuga 1 fs. Simulatsioonikastide visualiseerimiseks kasutati tarkvaraprogrammi VMD versiooni 1.9.1. MD simulatsioonides kasutatud süsteemide koostised on toodud Tabelis 1.

**Tabel 1.** MD simulatsioonides kasutatud süsteemide koostised

$X_{MeCN}^a$	$N_{EtOAc}^b$	$N_{naftaleen}^b$	$N_{MeCN}^b$	$N_{vesi}^b$	$N_{kokku}$
0.00	10	-	0	2490	2500
0.20	10	-	500	1990	2500
0.30	10	-	750	1740	2500
0.35	-	10	872	1618	2500
0.40	10	-	1000	1490	2500
0.40	-	10	1000	1490	2500
0.45	-	10	1125	1365	2500
0.50	10	-	1250	1240	2500
0.50	-	10	1250	1240	2500
0.60	10	-	1500	990	2500
0.60	-	10	1500	990	2500
0.70	10	-	1750	740	2500
0.70	-	10	1750	740	2500
0.80	10	-	2000	490	2500
0.80	-	10	2000	490	2500
0.90	10	-	2250	240	2500
0.90	-	10	2250	240	2500

<sup>a</sup>  $X_{MeCN}$  on MeCN-i moolimurd

<sup>b</sup>  $N_{EtOAc}$ ,  $N_{naftaleen}$ ,  $N_{MeCN}$ , ja  $N_{vesi}$  on vastavalt etüülatsetaadi, naftaleeni, MeCN-i ja vee molekulide arvud

Simulatsioonide trajektoorfailide põhjal arvutati igale süsteemile intermolekulaarsed aatom-aatom radiaalsed jaotusfunktsioonid (RDF). GROMACS-i arvutiprogrammis arvutatakse RDF-e järgneva valemi alusel [49]:

$$g(r) = 4\pi r^2 \rho(r) dr$$

kus  $g(r)$  väljendab mingi aatomi  $b$  leidumise tõenäosust uuritava aatomi ümber  $a$  võrrelduna leidumise tõenäosusega kogulahuses. Arvutamise käigus jaotatakse uuritava substraadi ümber olevate aatomite arvud histogrammidega vastavalt kauguse muutuse sammule  $dr$  ning tulemus keskmistatakse.

Lisaks tavapärasele RDF-idele leiti kõikidele arvutatud süsteemidele koordinatsiooniarvud ( $CN$ ) vastavalt järgnevale valemile:

$$CN = \int_0^R 4\pi r^2 \rho_b g_{ab}(r) dr$$

$CN$  väljendab uuritavast substraadist  $a$  radiaalselt teatud kauguste vahemikus 0 kuni  $R$  leiduvate (ühte tüüpi) aatomite arvu  $b$ . Kaugus  $R$  vastab substraadi esimese solvaatkatte ulatuse kaugusele, mis omakorda vastab esimesele miinimumile substraadi  $g(r)$  graafikul.

#### 4.5 LFER analüüsid

LFER andmeanalüüsid viidi läbi arvutiprogrammidega MS Excel 2010 ja GraphPad Prism 5. Sarnasustegurite  $C_s$  leidmiseks (vt. võrrand (4)) eksperimentaalsete lahustuvuste (moolimurrud,  $x_3$ ) ja kiiruskonstantide ( $k$ ) vahel kanti vastavad andmed samadel kaassolvendi moolimurdudel graafikutele telgedes  $\ln k$  vs.  $\ln x_3$ . Kuna lahustuvuse andmeid on rohkem ja reeglina üle kõikide kaassolvendi kontsentratsioonide puhtast veest puhta kaassolvendini, interpoleeriti vajadusel lahustuvuse andmepunktid kiiruskonstantide kaassolvendi moolimurrule vastavaks. Statistiliste andmete saamiseks viidi graafikutel läbi regressioonanalüüs arvutiprogrammiga MS Excel 2010. Regressioonijoonte tõusudest saadi sarnasustegurid  $C_s$ .

Sarnasustegurite  $C_s$  leidmiseks eksperimentaalsete andmete ja MD simulatsioonide andmete vahel kanti andmed samadel kaassolvendi moolimurdudel graafikutele telgedes  $\ln x_3$  või  $\ln k$  vs.  $X^*$  (kaassolvendi moolimurd substraadi esimeses solvaatkihis (vt. võrrand (6))). Regressioonanalüüs teostati arvutiprogrammiga MS Excel 2010. Regressioonijoonte tõusudest saadi vastavad sarnasustegurid  $C_s$ .

## 5. Tulemused ja arutelu

### 5.1 Eksperimentaalsete andmete analüüs

Käesoleva magistritöö raames mõõdeti mudelestriks valitud 4-MPDCA pH-st sõltumatu hüdrolyüsi kineetikat MeOH, EtOH, MeCN, 1,4-dioksaani ja DMSO segudes veega väga laias kaassolvendi kontsentratsioonide vahemikus. Tulemustest on näha, et hüdrolyüsi kiirus langeb märkimisväärselt kaassolvendi hulga kasvamisel, aeglustades reaktsiooni kiirust näiteks MeCN 0,64 mool% (80 massi%) juures võrreldes puhta veega ligi kolm suurusjärku. Reaktsiooni kiiruse langus oli kõige suurem MeCN ja 1,4-dioksaani segudes ja kõige väiksem alkoholide segudes. Paar näidet kaassolvendi mittelineaarsetest toimest 4-MPDCA hüdrolyüsi kineetikale on toodud Joonisel 1 vesi-EtOH ja vesi-MeCN segude näitel. Mõõdetud reaktsioonide kiiruskonstandid vastavalt kaassolvendi moolimurrule on toodud Tabelis 2.

**Tabel 2.** 4-MPDCA neutraalse hüdrolyüsi kineetilised andmed erinevates vesi-kaassolvent segudes.

Metanool		Etanool		Atsetonitriil		1,4-dioksaan		DMSO	
$X_{\text{MeOH}}^{a,c}$	$\ln k^b$	$X_{\text{EtOH}}$	$\ln k$	$X_{\text{MeCN}}$	$\ln k$	$X_{\text{diox}}$	$\ln k$	$X_{\text{DMSO}}$	$\ln k$
0.0	-5.81	0.0	-5.81	0.0	-5.81	0.0	-5.81	0.0	-5.81
0.011	-5.94	0.020	-6.17	0.047	-7.10	0.002	-5.91	0.002	-5.84
0.059	-6.40	0.042	-6.61	0.099	-8.41	0.011	-6.17	0.012	-6.01
0.123	-6.89	0.089	-7.29	0.158	-9.66	0.022	-6.57	0.025	-6.26
0.194	-7.49	0.144	-8.35	0.226	-10.64	0.049	-7.40	0.055	-6.74
0.272	-8.13	0.207	-9.17	0.305	-11.62	0.081	-8.31	0.090	-7.32
0.360	-8.64	0.281	-9.89	0.397	-12.36	0.120	-9.18	0.133	-7.87
0.407	-8.99	0.370	-10.40	0.497	-12.96	0.170	-10.12	0.187	-8.52
0.457	-9.11	0.477	-10.91	0.637	-13.79	0.235	-10.82	0.257	-9.37
0.692	-10.4	0.610	-11.48					0.350	-10.2
		0.629	-11.51					0.480	-10.9
		0.779	-11.96					0.675	-11.3
		0.881	-12.36					0.814	-12.3

<sup>a</sup>Kaassolvendi moolimurd

<sup>b</sup>Reaktsiooni pseudo-esimest järku kiiruskonstant

<sup>c</sup>Tabelis toodud andmete regressioonanalüüsi tulemused on toodud Lisades 1-5

Enamik käesolevas töös kasutatud mittepolaarsete ainete lahustuvustest vesi-organilistes solventsegudes on leitud kirjandusest [34,35]. Lisaks kirjandusest

kättesaadavatele andmetele mõõdeti käesolevas töös naftaleeni lahustuvust vee segudes 1,4-dioksaaniga. 1,4-dioksaani osahulga viimisel üle 24,1 mool% (60,8 massi%) tekkis lahuses faasieraldus, seega ei olnud võimalik naftaleeni lahustuvust täies mahus mõõta. Faasieraldus vesi-1,4-dioksaan segus on iseenesest väga huvitav nähtus, kuna teiste klassikaliste veelahustuvate solventide puhul nagu MeCN, atsetoon ja erinevad alkoholid seda ei esine. Selle nähtuse põhjendustest on meie uurimisgrupis valmimas eraldi artikkel, kuid käesoleva magistritöö raames seda lähemalt ei vaadelda. Naftaleeni lahustuvuse andmed vesi-1,4-dioksaan segudes on toodud Tabelis 3.

Nagu võis oodata, siis orgaaniliste ühendite lahustuvus kasvab märkimisväärselt kaassolvendi lisamisel. Joonisel 1 on toodud naftaleeni lahustuvuse mittelineaarsed sõltuvused vesi-EtOH ja vesi-MeCN segude koostistest.

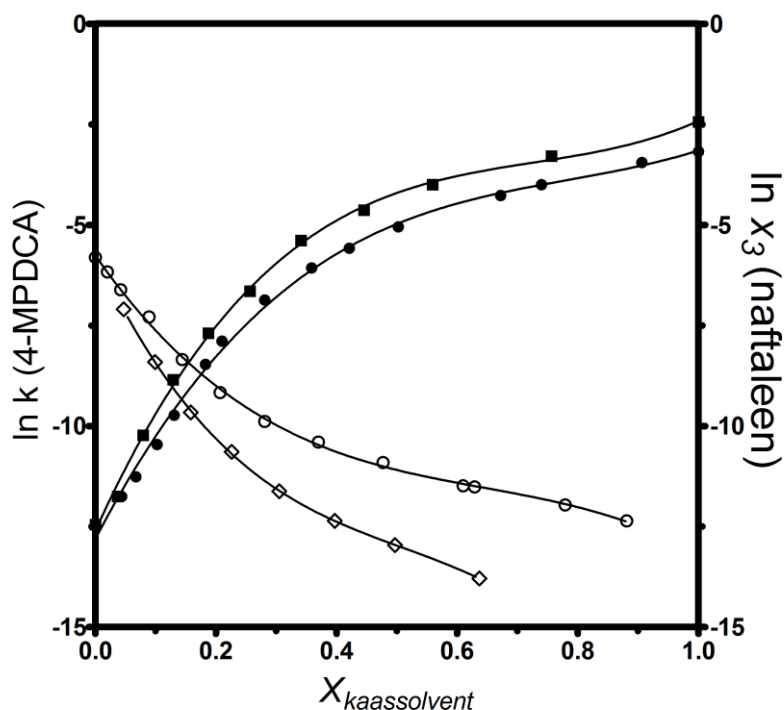
**Tabel 3.** Naftaleeni lahustuvuse andmed vesi-1,4-dioksaan solventsegudes.

1,4-dioksaani moolimurd, $X_{\text{diox}}$	1,4-dioksaani massimurd, massi% <sub>diox</sub>	Tihedus <sup>a</sup> $\rho$ (g cm <sup>-3</sup> )	Lahustuvus <sup>a</sup> $c \cdot 10^4$ (mol dm <sup>-3</sup> )	Lahustuvus <sup>a,b</sup> $x_3 \cdot 10^5$	$\ln x_3$
0	0	0.996 <sup>c</sup>	2.14 <sup>c</sup>	0.39 <sup>c</sup>	-12.45 <sup>c</sup>
0.0063	3.0	0.9990 (0.0002)	3.15 (0.18)	0.582 (0.033)	-12.05
0.031	13.3	1.0079 (0.0002)	9.72 (0.21)	1.943 (0.042)	-10.85
0.050	20.6	1.0132 (0.0002)	19.03 (0.06)	4.040 (0.013)	-10.12
0.079	29.6	1.0208 (0.0003)	51.13 (0.89)	11.799 (0.205)	-9.04
0.133	42.9	1.0283 (0.0003)	248.8 (1.3)	66.345 (0.347)	-7.32
0.175	50.9	1.0331 (0.0001)	703 (4)	207 (1.2)	-6.18
0.233	59.7	1.0332 (0.0006)	1463 (39)	492 (13)	-5.31
0.241	60.8	1.0332 (0.0005)	1446 (10)	494 (3)	-5.31

<sup>a</sup> *sulgudes toodud standardhälve*

<sup>b</sup>  *$x_3$  on naftaleeni moolimurd kontsentreeritud lahustes*



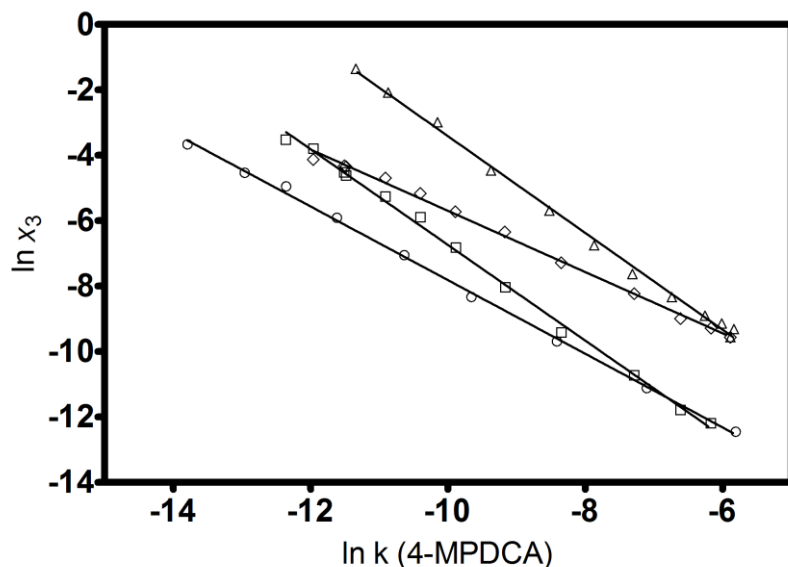


**Joonis 1.** Kaassolvendi osakaalu mõju 4-MPDCA hüdrolüüsi kineetikale EtOH-is ( $\ln k$ ,  $\circ$ ) ja MeCN-is ( $\ln k$ ,  $\diamond$ ) ning naftaleeni lahustuvusele EtOH-is ( $\ln x_3$ ,  $\bullet$ ) ja MeCN-is ( $\ln x_3$ ,  $\blacksquare$ ). Kaassolvendi osakaalu solventsegus iseloomustab kaassolvendi moolimurd  $X_{\text{kaassolvent}}$ .

## 5.2 Reaktsioonivõime ja lahustuvuse sarnasusanalüüs

LFER analüüsid pH-st sõltumatu 4-MPDCA hüdrolüüsi ja erinevate mittepolaarsete orgaaniliste ühendite lahustuvuse solvendiefektide vahel teostati vastavalt peatükis 3.3 toodud võrrandile (4).

Lahustuvuse ja 4-MPDCA hüdrolüüsi kineetika andmed sama kaassolvendi täpselt samadel moolimurdudel  $X_{\text{kaassolvent}}$  viidi graafikutele telgedes  $\ln x_3$  vs.  $\ln k$ . Mõned näited nendest sõltuvustest on esitatud Joonisel 2. Graafikute regressioonijoonte tõusudest saadi sarnasustegurid  $C_s$ , mis on toodud Tabelis 4. Sarnasustegurid  $C_s$  leiti viiele erinevale substraadile viie erineva kaassolvendi korral. Kuigi lahustuvust on võimalik mõõta kuni 100 kaassolvendi massiprotsendini, v.a. vesi-1,4-dioksaan segudes, kus naftaleen põhjustas solventsegus faasieralduse, siis kineetiliste andmete kogumisel oli piiravaks asjaoluks reaktsiooni äärmiselt aeglane kiirus kõrgetel kaassolvendi kontsentratsioonidel. Sellest hoolimata leiti lineaarsed sõltuvused väga kõrgete kaassolvendi kontsentratsioonideni välja, näiteks EtOH 88 mool% korral vesi-EtOH segus, mis vastab EtOH 95 massi%-le.



**Joonis 2.** Naftaleeni ja 4-nitroaniliini lahustuvuse andmed vs. 4-MPDCA pH-st sõltumatu hüdrolüüsi kineetilised andmed vesi-EtOH ja vesi-DMSO solventsegudes. Naftaleen: EtOH-is (○) ja DMSO-s (□) ning 4-nitroaniliin: EtOH-is (◇) ja DMSO-s (Δ)

**Tabel 4.** Sarnasustegurid  $C_s$  4-MPDCA pH-st sõltumatu hüdrolüüsi kiiruskonstantide ja substraatide lahustuvuse andmete vahel vesi-orgaanilistes solventsegudes.

Soluut	Kaassolvendid				
	Metanool <sup>a</sup>	Etanool <sup>a</sup>	Atsetonitriil <sup>a</sup>	1,4-dioksaan <sup>a</sup>	DMSO <sup>a</sup>
Naftaleen	-1.61±0.03 <sup>b</sup> (0-0.69)	-1.44±0.02 (0-0.88)	-1.13±0.02 (0-0.64)	-1.41±0.01 (0-0.24)	-1.51±0.02 (0-0.81)
4-nitroaniliin	-1.09±0.04 (0-0.69)	-0.93±0.02 (0-0.78)	-0.87±0.04 (0-0.50)	-	-1.48±0.03 (0-0.68)
Bifenüül	-1.89±0.04 (0-0.69)	-	-	-	-
Bifenüül-4-ool	-1.71±0.06 (0-0.84) <sup>1</sup>	-	-	-	-
4,4-dihüdrosü-bifenüül	-1.67±0.06 (0-0.69)	-	-	-	-

<sup>a</sup>Tabelis toodud sarnasustegurid koos määramatusega. Sulgudes on toodud kasutatud kaassolvendi kontsentratsioonide vahemik moolimurruna X.

<sup>b</sup>Tabelis toodud andmete regressioonanalüüsi tulemused on toodud Lisas 6

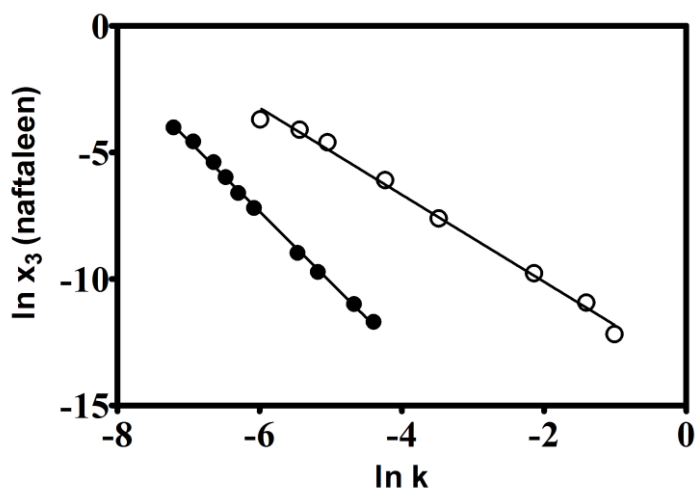
Tabelis 4 toodud sarnasusteguritel on negatiivsed märgid, kuna uuritud solventsegudes kaassolvendi kontsentratsiooni suurendamisel substraatide lahustuvus kasvab aga hüdrolüüsireaktsiooni kiirus samal ajal kahaneb. Kuigi nii kineetika kui ka lahustuvuse andmed sõltuvad segu koostisest mittelineaarselt (vt Joonis 1), siis vastavad sarnasusgraafikud

on kogu kasutatud kaassolvendi hulga ulatuses lineaarsed (Joonis 2). Seda saab väljendada järgneva valemiga:

$$\frac{\delta \ln x_3}{\delta \ln k_{st}} = C_s \quad (5)$$

mis näitab võrrandi (4) kehtivust vesi-orgaanilistes segudes. Seega võib oletada, et sarnased soluut-solvent vastastoimed määravad nii lahustuvuse tasakaalu kui hüdrolyüsi reaktsiooni kineetikat segasolventides.

El Seoudi grupi poolt on mõõdetud kahe estri pH-st sõltumatu hüdrolyüsi kineetikat peaaegu kogu solventsegu koostise ulatuses, kuid ainult vesi- MeCN segudes. Kasutades neid kineetika andmeid panime sarnaselt Joonisega 2 vastamisi naftaleeni lahustuvused  $\ln x_3$  nende kahe estri  $\ln k$  väärtustega vesi- MeCN segudes. Nagu näha Joonisel 3, kehtivad sarnased sõltuvused ka teiste estrite korral väga laias kaassolvendi kontsentratsioonide vahemikus. Lineaarsed sarnasussõltuvused Joonisel 3 ulatuvad puhtast veest kuni MeCN-i  $\sim 0,6$  moolimurruni (vastab ligikaudu 80 massi%).



**Joonis 3.** Naftaleeni lahustuvuse andmed ( $\ln x_3$ ) vs. pH-st sõltumatu bis(2,4-dinitrofenüül)karbonaadi (○) [8] ja 4-nitrofenüülheptafluorobutüraadi (●) [8] kineetika andmed ( $\ln k$ ) vesi- MeCN lahustes temperatuuril 25 °C

Edasi laiendasime veelgi oma sarnasusanalüüsi, kus standardprotsessiks valisime 4-MPDCA kineetilised andmed vesi-MeCN segudes ja vastandasime need erinevate eksperimentaalsete andmetega erinevates vesi-orgaanilistes segudes samadel kaassolvendi moolimurdudel. Tabelis 5 on toodud sarnasustegurid  $C_s$  erinevates vesi-kaassolvent segudes määratud lahustuvuse andmete ( $\ln x_3$ ) ja vesi-MeCN segudes mõõdetud estri hüdrolyüsi kineetika andmete ( $\ln k$ , vesi-MeCN) vahel. Sarnasustegurid Tabelis 5 väljendavad iga erineva kaassolvendi suhtelist mõju lahustuvusele võrdluses MeCN-iga. Tabelis 6 on toodud sarnasustegurid erinevates vesi-kaassolvent segudes, mis on saadud mudelestri hüdrolyüsi

kineetiliste andmete ( $\ln k$ ) ja samade kineetiliste andmete vahel vesi-MeCN segudes ( $\ln k$ , vesi-MeCN), mis väljendavad erinevate kaassolventide suhtelist reaktsiooni kiirust alandavat mõju võrdluses MeCN-iga.

**Tabel 5.** Lahustuvuse andmed vs. 4-MPDCA pH-st sõltumatu hüdrolüüsi kineetilised andmed vesi-MeCN segudes.

Soluut	Kaassolvendid				
	Metanool <sup>a</sup>	Etanool <sup>a</sup>	Atsetonitriil <sup>a</sup>	1,4-dioksaan <sup>a</sup>	DMSO <sup>a</sup>
Naftaleen	-0.80±0.05 <sup>b</sup>	-1.07±0.03	-1.13±0.02	-1.45±0.03	-1.04±0.03
4-nitroaniliin	-0.58±0.04	-0.66±0.03	-0.91±0.04	-	-1.02±0.03

<sup>a</sup>Tabelis toodud sarnasustegurid koos määramatusega.

<sup>b</sup>Tabelis toodud andmete regressioonanalüüsi tulemused on toodud Lisas 7

**Tabel 6.** 4-MPDCA pH-st sõltumatu hüdrolüüsi kineetilised andmed vesi-orgaanilistes solventsegudes võrdluses kineetiliste andmetega vesi-MeCN segudes.

Soluut	Kaassolvendid				
	Metanool <sup>a</sup>	Etanool <sup>a</sup>	Atsetonitriil <sup>a</sup>	1,4-dioksaan <sup>a</sup>	DMSO <sup>a</sup>
4-MPDCA	0.50±0.02 <sup>b</sup>	0.74±0.01	1.0	1.03±0.02	0.70±0.02

<sup>a</sup>Tabelis toodud sarnasustegurid koos määramatusega.

<sup>b</sup>Tabelis toodud andmete regressioonanalüüsi tulemused on toodud Lisas 8

Ülalkirjeldatud sarnasusnähtuse laialdane esinemine kahe nii erineva protsessi nagu lahustuvustasakaal ja reaktsioonivõime vahel, ja seda samuti erinevates kaassolvendi segudes, näitavad, et erinevate protsesside muutusi vesi-orgaanilistes solventsegudes põhjustavad substraatide solvatatsiooni muutused, mis on sarnased kõikides vaadeldud solventsegudes.

LFER-analüüside tulemuste interpreteerimisel tuleb arvestada, et sarnasustegurid ei ole mehhanistliku sarnasuse näitajad kahe protsessi vahel. Käeoleva töö ja varasemate uuringute põhjal võib öelda, et sarnasustegur näitab kahe protsessi tundlikkuste suhet muutustele substraadi solvatatsioonis [28,29]. Põhjalikuma seletuse andmiseks sarnasusnähtuse esinemisele vesi-orgaanilistes segudes peab vaatlema soluutide solvatatsiooni molekulaarsel tasemel.

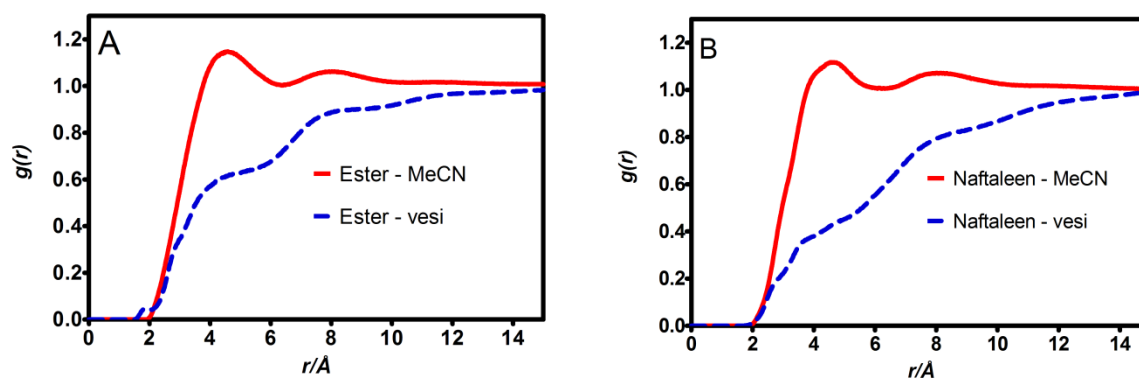
### 5.3 Solvatatsiooniefektide arvutimodelleerimine vesi-MeCN segudes

Eelnevalt saadud sarnasussõltuvuste molekulaarsel tasemel seletamiseks oleme rakendanud MD arvutisimulatsioone saamaks rohkem informatsiooni soluutide solvatatsiooni kohta molekulaarsel tasandil. MD simulatsioonid viidi läbi etüülatsetaadi ja naftaleeniga vesi-MeCN solventsegudes, kuna nendes segudes on eksperimentaalselt määratud solvendiefektid

kõige suuremad. Mudelestrina kasutati sarnaselt meie uurimisgrupi eelnevatele töödele etüülatsetaati [52,53], kuna see on struktuuriliselt lihtsam kui 4-MPDCA. Lisaks on Rispen *et al.* leidnud, et aromaatsid tuumasid sisaldavad estrid esinevad paljudes erinevates konformatsioonides ja simulatsioonide andmete interpreteerimine on keeruline [54]. Lahustuvuse puhul valisime mudelsubstraadiks naftaleeni, kuna kirjanduse andmetel on naftaleeni lahustuvust kõige ulatuslikumalt vesi-kaassolvent segudes mõõdetud [34,35].

Hüdrolüüsireaktsiooni solvatatsiooniefektide modelleerimisel vaadeldi MD simulatsioonides mudelestri solvatatsiooni. Üldiselt ei tohiks reaktsioonide solvendiefektide vaatlemisel piirduda substraadi lähteoleku solvatatsiooniga, kuid eelneva arutelu põhjal (vt. peatükk 3.3) kuulub pH-st sõltumatu estrite hüdrolüüs reaktsioonide hulka, milles kiirustlimiteeriva sammu jooksul solvatatsioonis märkimisväärsed muutusi ei peaks esinema. Selle põhjal võib väita, et hüdrolüüsireaktsiooni solvendiefekte peegeldavad adekvaatselt substraadi ja reaktsioonikeskkonna vahelised vastasmõjud, mida kinnitab ka allpool esitatav eksperimentaalsete andmete võrdlus simulatsiooni andmetega.

MD simulatsioonid viidi läbi 2500 molekuli sisaldavates kastides, millest 10 olid kas naftaleeni või etüülatsetaadi molekulid (vastavad suhted on toodud Tabelis 1). Substraadi moolimurd simulatsioonikastides oli seega 0,004. MD simulatsioonide tulemuste põhjal koostati naftaleeni ja estri molekulide jaoks igas simulatsioonikastis radiaalsed jaotusfunktsioonid (RDF). Joonisel 4 on toodud üks näide mõlema substraadi RDF-idest süsteemides, kus oli 1250 MeCN-i molekuli ja 1240 vee molekuli.



**Joonis 4.** Radiaalsed jaotusfunktsioonid süsteemidele, mis sisaldavad 1250 MeCN-i ning 1240 vee molekuli. Pildil **A**: RDF-id estri ja MeCN-i molekulide vahel (pidev joon) ning estri ja vee molekulide vahel (katkendlik joon). Pildil **B**: RDF-id naftaleeni ja MeCN-i molekulide vahel (pidev joon) ning naftaleeni ja vee molekulide vahel (katkendlik joon).

Nagu Jooniselt 4 näha, on mõlemad substraadid tugevalt eelissolvateeritud MeCN-i poolt. Mõlema substraadi puhul on näha selget piiki  $g(r)$  telje suunas miinimumiga kaugusel 6,4 Å, mis vastab substraadi esimesele solvaatkihile. Eristatav on ka väiksem piik vahemikus

6.4 Å kuni 10 Å, mis vastab teisele solvaatkihile. Väike piik kaugusel 1,9 Å  $g(r)_{Ester-vesi}$  funktsioonil (Joonis 4 A) vastab estri karbonüülse süsiniku elektrofiilsele solvatatsioonile vee molekulide poolt.

Solventsegu molekulide jaotumist substraadi ümber iseloomustab koordinatsiooniarv  $CN$  ehk keskmine vee või kaassolvendi molekulide arv esimeses solvaatkihis, mis on arvutatav vastavate RDF-ide integreerimisel esimese miinimumini (6,4 Å) [55]. Vastavad  $CN$ -d kaassolvendi ja vee jaoks on toodud Tabelis 7. Nagu võib näha tulemustest, oli kõikidel juhtudel oli MeCN-i ja vee molekulide arvu suhe esimeses solvaatkihis suurem kui solventsegu tervikuna. Lisaks olid esimese solvaatkihi koostised naftaleeni ja etüülatsetaadi puhul erinevad, kuigi solventsegu koostis tervikuna oli samasugune. Näiteks kui MeCN-i ja vee molekulide suhe lahuses tervikuna oli ~1.0, oli suhe esimeses solvaatkihis ~2,2 naftaleeni ja ~1,7 estri korral (vt. Tabel 7). Erinevuse põhjuseks võib olla substraatide erinev hüdfoobsus.

Käesolevas töös oleme substraadi solventkihi koostise iseloomustamiseks määranud suuruse  $X^*$  ehk moolimurru substraadi esimeses solvaatkihis:

$$X^* = \frac{CN_{MeCN}}{CN_{MeCN} + CN_{vesi}} \quad (6)$$

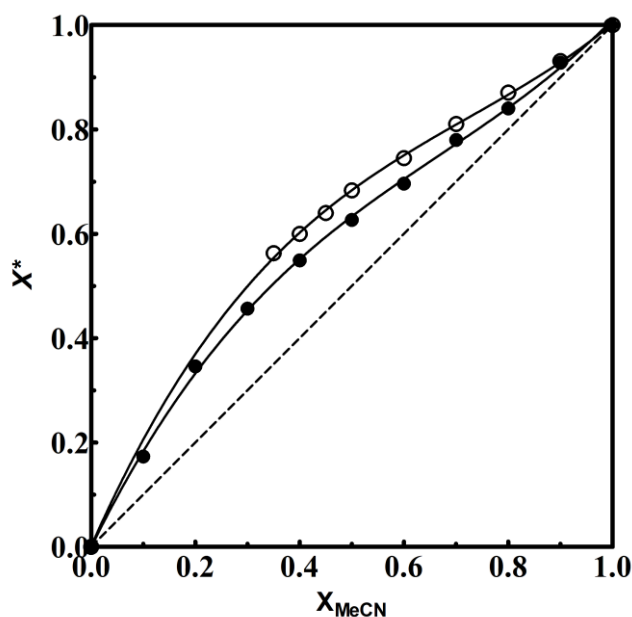
kus  $CN_{MeCN}$  tähistab MeCN-i koordinatsiooniarvu ehk MeCN-i molekulide arvu substraadi esimeses solvaatkihis ja  $CN_{vesi}$  vee koordinatsiooniarvu.  $X^*$ -d on esitatud Tabelis 7.

**Tabel 7.** MD simulatsioonide tulemuste põhjal arvutatud MeCN-i ja vee koordinatsiooniarvud naftaleeni ja estri molekulide solvaatkihtides ning vastav MeCN-i moolimurd  $X^*$  soluutide solvaatkihis.

MD simulatsiooni		Naftaleen				Etüülatsetaat			
kogusolvendi koostis									
Moolimurd	$\frac{MeCN}{vesi}$	$CN_{MeCN}$	$CN_{vesi}$	$\frac{CN_{MeCN}^a}{CN_{vesi}}$	$X^*$	$CN_{MeCN}$	$CN_{vesi}$	$\frac{CN_{MeCN}^a}{CN_{vesi}}$	$X^*$
$X_{MeCN}$									
0.0	0.0	-	-	-		0.0	30.7	0	0.00
0.10	0.11	-	-	-		3.9	18.6	0.2	0.17
0.20	0.25	-	-	-		6.1	11.6	0.5	0.35
0.30	0.43	-	-	-		7.2	8.6	0.8	0.46
0.35	0.54	7.6	5.9	1.3	0.56	-	-	-	-
0.40	0.67	7.7	5.3	1.5	0.59	7.9	6.5	1.2	0.55
0.45	0.82	7.9	4.5	1.8	0.64	-	-	-	-
0.50	1.01	8.2	3.8	2.2	0.68	8.5	5.1	1.7	0.63
0.60	1.52	8.5	2.9	2.9	0.75	8.8	3.9	2.3	0.70
0.70	2.36	8.8	2.1	4.2	0.81	9.3	2.6	3.5	0.78
0.80	4.08	9.3	1.4	6.6	0.87	9.5	1.8	5.3	0.84
0.90	9.32	9.3	0.7	13.3	0.93	9.9	0.8	12.4	0.93

<sup>a</sup>MeCN-i ja vee koordinatsiooniarvude suhe.

Joonisel 5 on pandud vastamisi naftaleeni ja estri esimese solvaatkihi MeCN-i moolimurd  $X^*$  kogulahuse MeCN-i moolmurruga  $X_{MeCN}$ .  $X^*$  väärtused esimeses solvaatkihis kasvavad koos kogulahuse moolmurru kasvuga. Seejuures  $X^*$  väärtused on igal segu koostisel suuremad moolimurrust kogulahuses, mis näitab väga tugevat substraatide eelissolvatatsiooni MeCN-i poolt. Diagonaalne punktiirjoon Joonisel 5 on toodud võrdluseks olukorrana kus substraatide ümber eelissolvatatsiooni ei oleks.

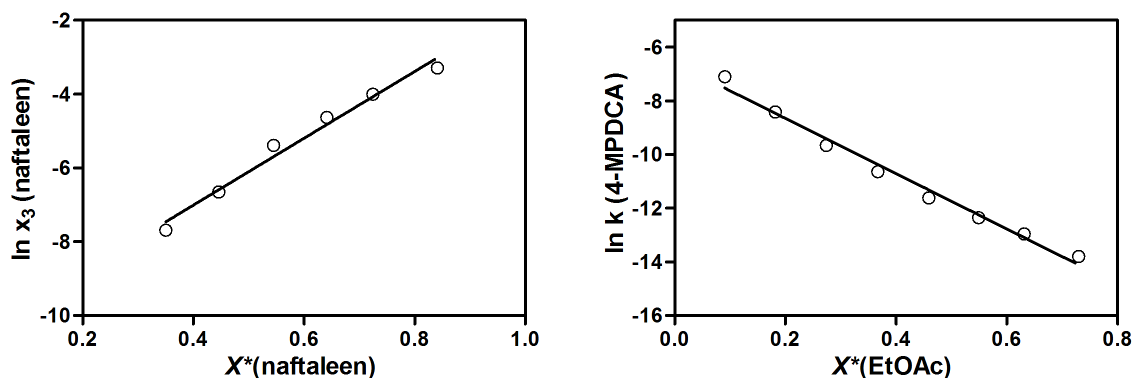


**Joonis 5.** MeCN-i moolimurrud naftaleeni (○) ja estri (●) molekulide solvaatkattes  $X^*$  vs. MeCN-i moolimurd kogulahuses  $X_{MeCN}$ .

#### 5.4 MD simulatsioonide tulemuste võrdlemine eksperimentaalsete andmetega

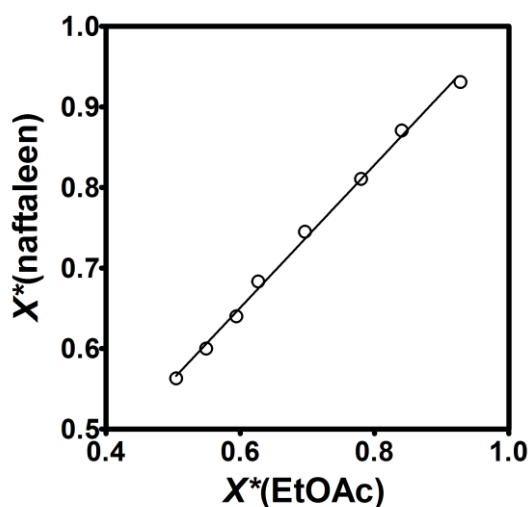
MD simulatsioonide tulemuste kokkuvõimiseks eksperimentaalselt mõõdetud lahustuvuste ja kineetika andmetega kasutasime substraatide esimese solvaatkihi moolimurde  $X^*$  (valem 6, tabel 7). Substraatide solvaatkatte koostis on tasakaalus kogulahusega, seega peaksid muutused  $X^*$  väärtustes liikudes ühest solventsegust teise peegeldama muutuseid lahustunud substraadi Gibbsi energiates, mis omakorda peaks arvestama muutuseid reaktsioonivõimes.

Joonisel 6 on näha, et eksperimentaalsed andmed ja  $X^*$  väärtused on omavahel heas korrelatsioonis, kinnitades eelnevat väidet. Seejuures on oluline rõhutada, et eksperimentaalsed andmed ja kogulahuse koostis ei ole omavahel lineaarses seoses (peatükk 5.2).



**Joonis 6.** Naftaleeni lahustuvuse andmed ( $\ln x_3$ , vasakpoolne pilt) ja 4-MPDCA pH-st sõltumatu hüdrolüüsi kineetika andmed ( $\ln k$ , parempoolne pilt) vs. MeCN-i moolimurd vastavalt naftaleeni  $X^*(naftaleen)$  ja etüülatsetaadi  $X^*(EtOAc)$  solvaatkihtides samadel MeCN-i moolimurdudel kogulahuses.

Joonisel 7 on vastakuti pandud naftaleeni ja mudelestri esimese solvaatkihi MeCN-i moolimurrud  $X^*$  identsetel vesi-MeCN koostistel. Kuigi mõlema substraadi  $X^*$  väärtused on mittelineaarses sõltuvuses kogulahuse koostisest (Joonis 5), on üllatavalt nende omavaheline sõltuvus lineaarne, mis tõendab naftaleeni ja mudelestri solvatatsiooni sarnasust vesi-MeCN solventsegudes.



**Joonis 7.** MeCN-i moolimurrud naftaleeni solvaatkattes  $X^*(naftaleen)$  vs MeCN-i moolimurrud etüülatsetaadi solvaatkattes  $X^*(EtOAc)$  samadel kogulahuse koostistel.

Järeldusena võib öelda, et naftaleeni lahustuvuse Gibbsi energia on otseselt seotud kaassolvendi moolimurruga naftaleeni solvaatkattes ning estri hüdrolüüsi aktivatsiooni Gibbsi energia on otseselt seotud kaassolvendi moolimurruga estri solvaatkattes. Lisaks on mõlema protsessi Gibbsi energiad omavahel lineaarselt seotud, sest kaassolventide moolimurrud mõlema substraadi solvaatkihis on lineaarselt seotud (Joonis 7). Sellega on adekvaatselt



seletatud solvendiefektide lineaarse vabaenergia sõltuvuse olemus vesi-orgaanilistes solventsegudes.

Kuigi käesolevas töös on see järeldus tõestatud vesi-MeCN solventsegudes, on Tabelite 5 ja 6 põhjal näha, et järeldus on laiendatav ka teistele kaassolvent segudele.

Mitme erineva substraadi eksperimentaalselt määratud lahustuvused ( $\ln x_3$ ) vesi-orgaanilistes lahustes viie erineva kaassolvendiga on lineaarses sõltuvuses MD simulatsioonide põhjal arvutatud naftaleeni solvaatkihi MeCN-i moolimurruga  $X^*$ . Sarnaselt on eksperimentaalselt määratud 4-MPDCA pH-st sõltumatu hüdrolüüsi reaktsiooni kiiruskonstant ( $\ln k$ ) samades lahustes seotud MD simulatsioonide põhjal arvutatud MeCN-i moolimurruga etüülatsetaadi solvaatkihis  $X^*$ . Vastavad sarnasustegurid on toodud Tabelis 8.

**Tabel 8.** Sarnasustegurid MeCN-i moolimurru substraadi solvaatkihis  $X^*$  ja eksperimentaalsete lahustuvuse ja kineetika andmete vahel.

Soluut	Kaassolvendid				
	Metanool <sup>a</sup>	Etanool <sup>a</sup>	Atsetonitriil <sup>a</sup>	1,4-dioksaan <sup>a</sup>	DMSO <sup>a</sup>
	$\ln x_3$ vs. $X^*$ (naftaleen)				
Naftaleen	9.74±0.29 <sup>b</sup>	11.8±0.40	12.2±0.49	17.57±0.68	11.26±0.11
4-nitroaniliin	5.99±0.31	7.91±0.36	11.14±0.79	-	10.21±0.23
Bifenüül	11.44±0.22	-	-	-	-
Bifenüül-4-ool	11.31±0.29	-	-	-	-
4,4-dihüdoksü-bifenüül	9.52±0.27	-	-	-	-
4-MPDCA	$\ln k$ vs. $X^*$ (atsetonitriil)				
	-5.85±0.16	-7.37±0.32-	-10.88±0.51	-13.77±0.57	-7.93±0.18

<sup>a</sup>Tabelis toodud sarnasustegurid koos määramatusega.

<sup>b</sup> Tabelis toodud andmete regressioonanalüüsi tulemused on toodud Lisas 9.

Ühiseks nimetajaks kõikides selles töös mainitud sarnasusnähtusi põhjustavates interaktsioonides on vesi. Oma töögrupi varasemas töös oleme vesi-orgaanilistes solventsegudes saadud kineetiliste andmete sarnasusanalüüside põhjal järeldanud, et solvendiefektid on seotud vee eriliste solvateerivate omadustega, mis jäävad määravaks ka tugeval lahjendamisel orgaanilise kaassolvendiga [30]. Kooskõlas teiste autoritega, kes on jõudnud sarnastele järeldustele, oleme väitnud, et orgaaniliste kaassolventide mõju

solvatatsioonile tuleb esile lihtsalt läbi vee kontsentratsiooni vähendamise substraadi ümber [56]. Siiski on igal kaassolvendil mingisugune spetsiifiline kuid proportsionaalne mõju lahuse omadustele nagu on näha sarnasusteguritest Tabelites **5** ja **6**.

Selles töös läbiviidud MD simulatsioonid näitavad hüdrofoobsete reagentide märkimisväärtset eelissolvatatsiooni hüdrofoobsete kaassolventide poolt vesi-orgaanilistes lahustes. Muutused eelissolvatatsioonis näivad olevat reaktsioonivõime ja lahustuvuse muutuste peamiseks põhjustajaks. Pole kahtlustki, et eelissolvatatsioon on põhjustatud hüdrofoobsetest vastastikmõjudest reaktsioonikeskkonnas. Varasemalt on arvatud, et hüdrofoobsete interaktsioonide osatähtsus on määrav vaid väga väikse kaassolvendi lisandi korral [7]. Samas käesolevas töös toodud lineaarsused kehtivad ka väga kõrge kaassolvendi lisandiga lahustes, millest võib järeldada, et hüdrofoobsed interaktsioonid säilitavad oma tähtsuse soluutide reaktsioonivõime määramisel vesi-orgaanilistes solventsegudes ka suurtel kaassolvendi kontsentratsioonidel.

## 6. Kokkuvõte

Käesolevas magistritöös võrreldi esmakordselt kahte erinevat nähtust, reaktsioonivõimet ja lahustuvustasakaalu, samades vesi-orgaanilistes solventsegudes LFER printsiibil. Lähteandmete saamiseks viidi läbi laialdased mudelestri, 4-metoksüfenüül-2,2-dikloroatsetaadi, pH-st sõltumatu hüdrofüüsi kineetilised mõõtmised vee segudes MeOH, EtOH, MeCN-i, 1,4-dioksaani ja DMSO-ga ning naftaleeni lahustuvuse eksperimentaalsed mõõtmised vesi-1,4-dioksaan segudes. LFER analüüsides kõrvutati mudelestri kiiruskonstante ( $\ln k$ ) naftaleeni ja teiste kirjandusest leitud madala polaarsusega ainete lahustuvuse andmetega ( $\ln x_3$ ) samadel vesi-solventsegude koostistel. Analüüsides järeldus, et nendes solventsegudes olid  $\ln k$  ja  $\ln x_3$  vahelised sõltuvused lineaarsed iga kaassolvendi puhul üle kogu kaassolvendi kontsentratsiooni ulatuse, mis oli uurimise all. Nendest ootamatutest tulemustest järeldati, et muutused substraatide reaktsioonivõimes ja lahustuvuses on määratud sarnaste muutustega solvatatsioonis ja mis on samad kõikides uuritud vesi-orgaanilistes solventsegudes.

Solvatatsiooni muutuste mõistmiseks molekulaarsel tasandil kasutati molekulaardünaamiliste (MD) simulatsiooni meetodit. MD simulatsioonid viidi läbi naftaleeni ja etüülatsetaadi molekulidele vesi-MeCN segudes. MD arvutused näitasid, et substraadid on tugevasti eelissolvateeritud kaassolvendi poolt. Simulatsioonide tulemustest arvutati MeCN-i moolimurrud  $X^*$  substraatide esimeses solvaatkihis erinevatel vesi-kaassolvendi koostistel. Üllatuslikult leiti, et lahustuvuse ja kineetika eksperimentaalsed andmed on lineaarselt seotud substraadi esimeses solvaatkihis leitud MeCN-i moolimurruga. Lisaks sellele on  $X^*$  väärtused naftaleeni ja estri solvaatkihtides omavahel lineaarselt seotud samades vesi-atseetonitril segudes. Seega näitasime molekulaarsel tasemel solvendiefektide lineaarse vabaenergia sõltuvuste olemust vesi-orgaanilistes solventsegudes.

Eksperimentaalsete lahustuvuse ja kineetiliste andmete ning MD simulatsioonide andmete vahelised lineaarsed seosed aga seletavad esmakordselt solvendiefekte vesi-orgaanilistes solventsegudes molekulaarsel tasemel. Muutused reagentide eelissolvatatsioonis toovad otseselt esile muutused lahustuvuses või reaktsioonivõimes. Substraatide eelissolvatatsioon on aga põhjustatud hüdrofoobsete vastastikmõjude poolt solventsegudes. Järeldusena võib öelda, et isegi kõrgetel kaassolvendi hulkadel on hüdrofoobsed interaktsioonid peamised reaktiivsuse määravad vesi-orgaanilistes solventsegudes.

## 7. Summary

### Solubility and Reactivity in Water-Organic Binary Mixtures

Morten Vaalma

Water-organic binary solvents are widely used in industrial and laboratory practices. Therefore, the impact of these complex reaction media on the reactivity of organic compounds is of great interest. Although the effects of pure solvents and pure water as reaction media have been thoroughly investigated and are generally understood, the same cannot be said about binary solvent mixtures. Such mixtures are complicated systems that exhibit hydrogen bonding, preferential solvation, hydrophobic interactions and microheterogeneity.

In this work we compared two different phenomena, chemical reactions and dissolution equilibria, occurring in the same aqueous-organic binary solutions, for the first time within the framework of their linear-free-energy relationships through similarity analysis. Kinetic data for the pH-independent hydrolysis of (4-methoxyphenyl)-2,2-dichloroacetate in various aqueous-organic mixtures and solubility data for naphthalene in water-1,4-dioxane mixtures were measured. Our experimental data combined with solubility data found in literature for other compounds of low polarity in aqueous-organic mixtures were used in the similarity analysis. Linear similarity relationships were discovered for these data over the full range of the studied solvent compositions, pointing to a similar solvation mechanism that governs these fundamentally different phenomena.

To gain insight into the observed similarities at the molecular level, molecular dynamics (MD) simulations were carried out for naphthalene and a model ester in water-acetonitrile solutions. The results revealed considerable preferential solvation of these substrates by the co-solvent. It was found that the influence of binary solvents on reaction kinetics and dissolution processes is linearly related to mole fraction of co-solvent in the solvation shells of substrates. In other words, changes in the preferential solvation of reagents cause changes in solubility or in the reaction rate. The relationships between the experimental data and the results of MD calculations found in this work explained, for the first time, the solvent effects observed in water-organic solutions on the molecular level.

## Kasutatud kirjanduse loetelu

- [1] Lindström, M. (Ed.). *Organic Reactions in Water: Principle, Strategies and Applications*. Blackwell Publishers, Oxford, **2007**.
- [2] Marcus, Y. *Solvent Mixtures - Properties and Selective Solvation*. M. Decker, New York, **2002**.
- [3] El Seoud, O. A. Understanding Solvation. *Pure Appl. Chem.* **2009**, 81, 697–707.
- [4] Takamuku, T.; Tanaka, M.; Sako, T.; Shimomura, T.; Fujii, K.; Kanzaki, R.; Takeuchi, M. Solvation of the Amphiphilic Diol Molecule in Aliphatic Alcohol-Water and Fluorinated Alcohol-Water Solutions. *J. Phys. Chem. B*, **2010**, 114, 4252–4260.
- [5] Marcus, Y. The structure of and interactions in binary acetonitrile + water mixtures. *J. Phys. Org. Chem.*, **2012**, 25, 1072–1085.
- [6] Blokzijl, W.; Engberts, J.B.F.N.; Jager, J.; Blandamer, M.J. Description of Solvent Dependence of Rate Constants in Terms of Pairwise Group Gibbs Function Interaction Parameters. Medium Effects for Hydrolysis of p -Methoxyphenyl Dichloroacetate in Aqueous Solutions Containing Urea and Alkyl-Substituted Ureas. *J. Phys. Chem.* **1987**, 91, 6022–6027.
- [7] Otto, S.; Engberts, J. B. F. N. Hydrophobic Interactions and Chemical Reactivity. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 2809–2820.
- [8] El Seoud, O.A.; Siviero, F. Kinetics of the pH-Independent Hydrolyses of 4-Nitrophenyl Chloroformate and 4-Nitrophenyl Heptafluorobutyrate in Water-Acetonitrile Mixtures: Consequences of Solvent Composition and Ester Hydrophobicity. *J. Phys. Org. Chem.* **2006**, 19, 793–802.
- [9] Rispen, T.; Caballeiro-Lago, C.; Engberts, J. B. F. N. Kinetics of Hydrolysis of 4-Methoxyphenyl-2,2-Dichloro Ethanoate in Binary Water-Cosolvent Mixtures; The Role of Solvent Activity and Solute-Solute Interactions. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 597–602.
- [10] Rispen, T.; Engberts, J. B. F. N. Cycloadditions in mixed aqueous solvents: the role of the water concentration. *J. Phys. Org. Chem.* **2005**, 18, 725–736.
- [11] Reichardt, C.; Welyon, T. *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, 4th Ed. Wiley-VCH: Weinheim, **2011**

- [12] Dixit, S.; Crain, J.; Poon, W. C. K.; Finney, J. L.; Soper, A. K. Molecular Segregation Observed in a Concentrated Alcohol-Water Solution. *Nature*. **2002**, 416, 829-832.
- [13] Wakisaka, K.; Matura, J. Microheterogeneity of Ethanol-Water Binary Mixtures Observed at the Cluster Level. *J. Mol. Liq.* **2006**, 129, 25-32.
- [14] Shin, D. N., Wijnen, J. W., Engberts, J. B. F. W., Wakisaka, A. On the origin of microheterogeneity: mass-spectrometric studies of acetonitrile-water and dimethylsulfoxide-water binary mixtures. *J. Phys. Chem. B* **2002**, 106, 6014-6020
- [15] Liu, Y.; Luo, X.; Shen, Z.; Lu J.; Ni, X. Studies on Molecular Structure of Ethanol-Water Clusters by Fluorescence Spectroscopy. *Optical Review*. **2006**, 13, 303-307.
- [16] Takamuku, T.; Shimomura, T.; Tachikawa, M.; Kanzaki, R. N,N-Dimethylformamide Induced Phase Separation of Hexafluoroisopropanol–Water Mixtures. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, 13, 11222–11232
- [17] Hu, N.; Wu, D.; Cross, K.; Burikov, S.; Dolenko, T.; Patsaeva, S.; Schaefer, D. W. Structurability: A Collective Measure of the Structural Differences in Vodkas *J. Agric. Food Chem.* **2010**, 57, 7394-7401.
- [18] Hu, N.; Schaefer, D. W. Identification of Ethanol Hydrate Complexes by Multivariate Curve Resolution Analysis of Radial Distribution Functions. *J. Mol. Liq.* **2011**, 159, 189-195.
- [19] Hu, N.; Schaefer, D. W. Effect of Impurity Compounds on Ethanol Hydration. *J. Mol. Liq.* **2010**, 155, 29-36.
- [20] Silva, P. L., Trassi, M. A. S., Martins C. T., El Seoud O. A. Solvatochromism in Binary Mixtures: First Report on a Solvation Free Energy Relationship between Solvent Exchange Equilibrium Constants and the Properties of the Medium. *J. Phys. Chem. B* **2009**, 11, 39512–9519.
- [21] Blandamer, M. J.; Burgess, J.; Engberts, J. B. F. N.; Warrick, P. Analysis of kinetic data for reactions in binary aqueous mixtures using Kirkwood-Buff integral functions characterizing preferential solvation. *J. Mol. Liq.* **1992**, 52, 15-39.
- [22] Reichardt, C.; Welyon, T. Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry, 4th Ed. Wiley-VCH: Weinheim, **2011** peatükk 7, p. 425
- [23] Bosch, E., Rosés, M. Relationship between ET polarity and composition in binary solvent mixtures. *J. Chem. Soc., Faraday Trans.*, **1992**, 88, 3541–3546.
- [24] Buhvestov, U., Rived, F., Ráfols, C., Bosch E., Rosés M., Solute–solvent and solvent–solvent interactions in binary solvent mixtures. Part 7. Comparison of the

- enhancement of the water structure in alcohol–water mixtures measured by solvatochromic indicators. *J. Phys. Org. Chem.* **1998**, 11, 185–192.
- [25] Connors, K. A., The Phenomenological Theory of Solvent Effects in Mixed Solvent Systems, in *Handbook of Solvents* (Ed. G. Wypych), ChemTec Publishing, Toronto, **2001**, pp 281–303.
- [26] El Seoud, O. A., Solvation in pure and mixed solvents: Some recent developments. *Pure Appl. Chem.* **2007**, 79, 1135–1151.
- [27] Blokzijl W., Engberts J. B. F. N. Hydrophobic Effects. Opinions and Facts. *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1610-1648.
- [28] Tuulmets, A., Järv, J., Tenno, T., Salmar, S. Solvatochromism in Binary Mixtures: First Report on a Solvation Free Energy Relationship between Solvent Exchange Equilibrium Constants and the Properties of the Medium. *J. Mol. Liq.* **2009**, 148, 94–98.
- [29] Salmar, S., Järv, J., Tenno, T., Tuulmets, A. Role of water in determining organic reactivity in aqueous binary solvents. *Cent. Eur. J. Chem.* **2012**, 10, 1600–1608.
- [30] Williams A., *Free Energy Relationships in Organic and Bio-organic Chemistry*, RSC, Cambridge, **2003**
- [31] Zalewski R. I., Krygowski T. M., Shorter J. Similarity Models in Organic Chemistry, Biochemistry and Related Fields. Series: *Studies in Organic Chemistry* Vol. 42. Elsevier Science Publishers, Amsterdam, **1991**
- [32] Shorter J. Correlation Analysis in Organic Chemistry: Introduction to Linear Free-Energy Relationships. *Oxford University Press*, Oxford, U.K., **1973**
- [33] Reichardt, C.; Welyon, T. Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry, 4th Ed. Wiley-VCH: Weinheim, **2011** peatükk 4.3.1, lk 124
- [34] Khossravi, D., Connors, K. A. Solvent effects on chemical processes, I: Solubility of aromatic and heterocyclic compounds in binary aqueous—organic solvents. *J. Pharm. Sci.* **1992**, 81, 371-379.
- [35] Le Pree, J. M., Mulski, M. J., Connors K. A. Solvent effects on chemical processes. Part 6. The phenomenological model applied to the solubility of naphthalene and 4-nitroaniline in binary aqueous–organic solvent mixtures. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*

- 2, **1994**, 1491–1497.
- [36] Jencks, W. P., Carriuolo, J. General Base Catalysis of Ester Hydrolysis *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 1743–1750.
- [37] Asaad, N., den Otter, M.J., Engberts, J. B. F. N. Aqueous solutions that model the cytosol: studies on polarity, chemical reactivity and enzyme kinetics *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 1404–1412.
- [38] Cox R. A. Revised Mechanisms for Simple Organic Reactions. *Adv. In Phys. Org. Chem.* **2012**, 46, 1–56.
- [39] Lima da Silva, P.; Guimarães, L.; Pliego Jr., J. R. Revisiting the Mechanism of Neutral Hydrolysis of Esters: Water Autoionization Mechanisms with Acid or Base Initiation Pathways. *J. Phys. Chem. B* **2013**, 117, 6487–6497.
- [40] Reichardt, C.; Welyon, T. Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry, 4th Ed. Wiley-VCH: Weinheim, **2011** peatükk 5.3.3, lk 215
- [41] Fioroni, M.; Burger, K.; Mark, A. E.; Roccatano, D.J. Model of 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-propan-2-ol for Molecular Dynamics Simulations. *J. Phys. Chem. B.* **2001**, 105, 10967-10975.
- [42] Fioroni, M.; Burger, K.; Mark, A. E.; Roccatano, D.J. Chiral discrimination in liquid 1,1,1-trifluoropropan-2-ol: A molecular dynamics study. *J. Phys. Chem. B.* **2003**, 107, 4855-4861.
- [43] Holyoake J.; Sansom, M. S. P. Conformational Change in an MFS Protein: MD Simulations of LacY. *Structure.* **2003**, 7, 873-884.
- [44] Mendelev, M. I.; Deng, C.; Schuh, C. A.; Srolovitz, D. J. Comparison of molecular dynamics simulation methods for the study of grain boundary migration. *Modelling Simul. Mater. Sci. Eng.* **2013**, 21, 045017.
- [45] Yamakov, V.; Wolf, D.; Phillpot, S. R.; Mukherjee, A. K.; Gleiter, H. Dislocation processes in the deformation of nanocrystalline aluminium by molecular-dynamics simulation. *Nature Materials.* **2002**, 1, 45-49.
- [46] Saielli G.; Bagno, A. Preferential solvation of glucose and talose in water-acetonitrile mixtures: a molecular dynamics simulation study. *J. Phys. Chem. B,* **2010**, 12, 2981-2988.
- [47] Buyle, R. Activated Esters. II. Preparation and Alkaline Hydrolysis of Mono-, Di-, and Trichloroacetyl hydrazides. *Helvetica Chimica Acta.* **1964**, 47, 2449.



- [48] Rudakov, E. Differential Methods of Determination of Rate Constants of Noncomplicated Chemical Reactions. *Kinetics and Catalysis I*. **1960**, 177.
- [49] GROMACS User Manual version 4.5.6. <http://ftp.gromacs.org/pub/manual/manual-4.5.6.pdf>; viimane külastamise kuupäev 25.05.2015
- [50] Automated Topology Builder (ATB) and Repository version 2.1, <http://compbio.biosci.uq.edu.au/atb/> ; Viimane külastamise kuupäev 11.05.2015
- [51] Nikitin A. M., Lyubartsev A. P. New six-site acetonitrile model for simulations of liquid acetonitrile and its aqueous mixtures. *J. Comput. Chem.* **2007**, 28, 2020–2026.
- [52] Salmar, S., Kuznetsov, A., Tuulmets, A., Järv, J., Piiskop, S. Kinetic sonication effects in light of molecular dynamics simulation of the reaction medium. *Ultrason. Sonochem.* **2013**, 20, 703–707.
- [53] Piiskop, S., Salmar, S., Tuulmets, A., Kuznetsov, A., Järv, J. Kinetic sonication effects in aqueous acetonitrile solutions. Reaction rate levelling by ultrasound. *Ultrason. Sonochem.* **2013**, 20, 1414–1418.
- [54] Rispen, T., Lensink, M. F., Berendsen, H. J. C., Engberts, J. B. F. N. Molecular Dynamics Simulation of the Effect of Hydrophobic Cosolutes on the Neutral Hydrolysis of an Activated Ester. *J. Phys. Chem. B* **2004**, 108, 5483–5488.
- [55] Engbersen, J. F. J.; Engberts, J. B. F. N. Water Structure and its Kinetic Effects on the Neutral Hydrolysis of Two Acyl Activated Esters. *JACS*. **1975**, 97, 1563-1568.
- [56] Bentley, T. W., Koo, I. S., Choi, H., Llewellyn, G. A kinetic model for water reactivity (avoiding activities) for hydrolyses in aqueous mixtures - selectivities for solvolyses of 4-substituted benzyl derivatives in alcohol-water mixtures *J. Phys. Org. Chem.* **2008**, 21, 251-256.

## Lisad

**Lisa 1.** 4-MPDCA pH-st sõltumatu hüdrolüüsi kineetilised andmed vesi-MeOH segudes temperatuuril 25 °C. Tabelis on toodud MeOH moolimurd, massiprotsent, pseudo-esimest järku kiiruskonstant koos määramatusega ning kiiruskonstandi naturaallogaritm.

$X_{\text{MeOH}}$	Massi% <sub>MeOH</sub>	$k \cdot 10^4 \text{ (s}^{-1}\text{)}$	$\ln k$
0.0	0	30.00 <sup>a</sup>	-5.81
0.011	2	$26.44 \pm 0.24$	-5.94
0.059	10	$16.65 \pm 0.35$	-6.40
0.123	20	$10.17 \pm 0.55$	-6.89
0.194	30	$5.598 \pm 0.106$	-7.49
0.272	40	$2.947 \pm 0.182$	-8.13
0.360	50	1.762 <sup>b</sup>	-8.64
0.407	55	$1.250 \pm 0.101$	-8.99
0.457	60	1.100 <sup>b</sup>	-9.11
0.692	80	0.294 <sup>b</sup>	-10.4

<sup>a</sup> [9]

<sup>b</sup> Üksikmõõtmine

**Lisa 2.** 4-MPDCA pH-st sõltumatu hüdrolüüsi kineetilised andmed vesi-EtOH segudes temperatuuril 25 °C. Tabelis on toodud EtOH moolimurd, massiprotsent, pseudo-esimest järku kiiruskonstant koos määramatusega ning kiiruskonstandi naturaallogaritm.

$X_{\text{EtOH}}$	Massi% <sub>EtOH</sub>	$k \cdot 10^4 \text{ (s}^{-1}\text{)}$	$\ln k$
0.020	5	$20.93 \pm 0.65$	-6.17
0.042	10	$13.47 \pm 1.97$	-6.61
0.089	20	$6.841 \pm 0.159$	-7.29
0.144	30	$2.375 \pm 0.090$	-8.35
0.207	40	$1.045 \pm 0.070$	-9.17
0.281	50	$0.509 \pm 0.011$	-9.89
0.370	60	$0.304 \pm 0.006$	-10.40
0.477	70	$0.183 \pm 0.017$	-10.91
0.610	80	$0.103 \pm 0.008$	-11.48
0.629	81	0.100 <sup>a</sup>	-11.51
0.779	90	0.064 <sup>a</sup>	-11.96
0.881	95	0.043 <sup>a</sup>	-12.36

<sup>a</sup> Üksikmõõtmine

**Lisa 3.** 4-MPDCA pH-st sõltumatu hüdrolüüsi kineetilised andmed vesi-MeCN segudes temperatuuril 25 °C. Tabelis on toodud MeCN-i moolimurd, massiprotsent, pseudo-esimest järku kiiruskonstant koos määramatusega ning kiiruskonstandi naturaallogaritm.

$X_{\text{MeCN}}$	Massi% <sub>MeCN</sub>	$k \cdot 10^4 \text{ (s}^{-1}\text{)}$	$\ln k$
0.047	10	$8.215 \pm 0.071$	-7.10
0.099	20	$2.218 \pm 0.008$	-8.41
0.158	30	$0.639 \pm 0.010$	-9.66
0.226	40	$0.240 \pm 0.005$	-10.64
0.305	50	$0.090 \pm 0.001$	-11.62
0.397	60	$0.043 \pm 0.001$	-12.36
0.497	69	$0.024^a$	-12.96
0.637	80	$0.010^a$	-13.79

<sup>a</sup> Üksikmõõtmine

**Lisa 4.** 4-MPDCA pH-st sõltumatu hüdrolüüsi kineetilised andmed vesi-1,4-dioksaan segudes temperatuuril 25 °C. Tabelis on toodud 1,4-dioksaani moolimurd, massiprotsent, pseudo-esimest järku kiiruskonstant koos määramatusega ning kiiruskonstandi naturaallogaritm.

$X_{\text{diox}}$	Massi% <sub>diox</sub>	$k \cdot 10^4 \text{ (s}^{-1}\text{)}^a$	$\ln k$
0.002	1	$27.18 \pm 0.16$	-5.91
0.011	5	$21.00 \pm 0.21$	-6.17
0.022	10	$14.06 \pm 0.13$	-6.57
0.049	20	$6.097 \pm 0.025$	-7.40
0.081	30	$2.472 \pm 0.002$	-8.31
0.120	40	$1.034 \pm 0.014$	-9.18
0.170	50	$0.401 \pm 0.021$	-10.12
0.235	60	$0.200 \pm 0.011$	-10.82

**Lisa 5.** 4-MPDCA pH-st sõltumatu hüdrolyüsi kineetilised andmed vesi-DMSO segudes temperatuuril 25 °C. Tabelis on toodud DMSO moolimurd, massiprotsent, pseudo-esimest järku kiiruskonstant koos määramatusega ning kiiruskonstandi naturaallõgaritm.

$X_{\text{DMSO}}$	Massi% <sub>DMSO</sub>	$k \cdot 10^4 \text{ (s}^{-1}\text{)}^a$	$\ln k$
0.002	1	$29.22 \pm 1,065$	-5.84
0.012	5	$24.48 \pm 0,122$	-6.01
0.025	10	$19.17 \pm 0,361$	-6.26
0.055	20	$11.84 \pm 0,405$	-6.74
0.090	30	$6.652 \pm 0,073$	-7.32
0.133	40	$3.816 \pm 0,091$	-7.87
0.187	50	$1.991 \pm 0,017$	-8.52
0.257	60	$0.850 \pm 0,026$	-9.37
0.350	70	$0.390 \pm 0,009$	-10.2
0.480	80	$0.190 \pm 0,008$	-10.9
0.675	90	$0.119^a$	-11.3
0.814	95	$0.044^a$	-12.3

<sup>a</sup> Üksikmõõtmine

**Lisa 6.** Tabelis 4 toodud andmete täiendavad regressioonanalüüsi tulemused

Soluut	Kaassolvendid				
	Metanool	Etanool	Atsetonitriil	1,4-dioksaan	DMSO
	$\ln x_3$ vs. $\ln k$				
	$R^2$ <i>Lõikaja</i> <i>(Kasutatud katsepunktide arv)</i>				
Naftaleen	0,997 -21,92 (10)	0,999 -21,27 (10)	0,999 -19,16 (8)	0,9999 -20,62 (9)	0,999 -21,11 (12)
4-nitroaniliin	0,990 -16,06 (12)	0,997 -15,00 (12)	0,992 -14,58 (7)	-	0,997 -18,21 (12)
Bifenüül	0,996 -25,37 (10)	-	-	-	-
Bifenüül-4-ool	0,996 -23,07 (10)	-	-	-	-
4,4-dihüdrosü- bifenüül	0,992 -22,22 (10)	-	-	-	-

**Lisa 7.** Tabelis 5 toodud andmete täiendavad regressioonanalüüsi tulemused

Soluut	Kaassolvendid				
	Metanool	Etanool	Atsetonitriil	1,4-dioksaan	DMSO
	$\ln x_3$ (vesi-kaassolvent) vs. $\ln k$ (vesi-MeCN)				
	$R^2$ <i>Lõikaja</i> <i>(Kasutatud katsepunktide arv)</i>				
Naftaleen	0,972 -17,59 (10)	0,994 -19,13 (11)	0,999 -19,16 (8)	0,996 -20,73 (9)	0,992 -18,53 (11)
4-Nitroaniliin	0,968 -13,25 (10)	0,985 -13,42 (12)	0,992 -14,58 (7)	-	0,989 -15,63 (12)

**Lisa 8.** Tabelis 6 toodud andmete täiendavad regressioonanalüüsi tulemused

Soluut	Kaassolvendid				
	Metanool	Etanool	Atsetonitriil	1,4-dioksaan	DMSO
	$\ln k$ (vesi-kaassolvent) vs. $\ln k$ (vesi-MeCN)				
	$R^2$ Lõikaja (Kasutatud katsepunktide arv)				
4-MPDCA	0,982 -2,68 (10)	0,999 -1,46 (11)	-	0,996 0,08 (9)	0,995 -1,63 (11)

**Lisa 9.** Tabelis 8 toodud andmete täiendavad regressioonanalüüsi tulemused<sup>a</sup>

Soluut	Kaassolvendid				
	Metanool	Etanool	Atsetonitriil	1,4-dioksaan	DMSO
	$\ln x_3$ vs. $X^*(\text{Naftaleen})$				
	$R^2$ Lõikaja (Kasutatud katsepunktide arv)				
Naftaleen	0,993 -13,25 (10)	0,991 -12,76 (10)	0,989 -12,28 (9)	0,990 -12,20 (9)	0,999 -12,25 (12)
4-nitroaniliin	0,973 -9,72 (12)	0,982 -9,68 (11)	0,970 -9,25 (8)	-	0,996 -9,41 (9)
Bifenüül	0,992 -15,17 (24)	-	-	-	-
Bifenüül-4-ool	0,997 -13,49 (7)	-	-	-	-
4,4-dihüdrosü-bifenüül	0,994 -13,04 (10)	-	-	-	-
Soluut	$\ln k$ vs. $X^*(\text{EtOAc})$				
	Metanool	Etanool	Atsetonitriil	1,4-dioksaan	DMSO
	$R^2$ Lõikaja (Kasutatud katsepunktide arv)				
	Metanool	Etanool	Atsetonitriil	1,4-dioksaan	DMSO
4-MPDCA	0,994 -5,71 (10)	0,979 -6,19 (13)	0,985 -6,29 (9)	0,988 -5,98 (9)	0,995 -5,92 (12)

## **Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja lõputöö üldsusele kättesaadavaks tegemiseks**

Mina, \_\_\_\_\_ Morten Vaalma \_\_\_\_\_,  
(*autori nimi*)

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) enda loodud teose  
“Lahustuvus ja reaktsioonivõime vesi–orgaanilistes solventsegudes”

\_\_\_\_\_  
(*lõputöö pealkiri*)

mille juhendaja on \_\_\_\_\_ Siim Salmar \_\_\_\_\_,  
(*juhendaja nimi*)

- 1.1. reprodutseerimiseks säilitamise ja üldsusele kättesaadavaks tegemise eesmärgil, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace-is lisamise eesmärgil kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni;
- 1.2. üldsusele kättesaadavaks tegemiseks Tartu Ülikooli veebikeskkonna kaudu, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace'i kaudu alates **02.06.2017** kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni.
2. olen teadlik, et nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.
3. kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei rikuta teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse seadusest tulenevaid õigusi.

Tartus, **25.05.2015**